

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：
メバロチン(JST-N-CASE06)

原 泰史
長岡 貞男

IIR Working Paper WP#15-06

2015年3月

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：メバロチン

2015年03月

原泰史 一橋大学イノベーション研究センター 特任助手

長岡貞男 一橋大学イノベーション研究センター 教授

本稿は、独立行政法人科学技術振興機構「科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム」のうち戦略的創造研究推進事業「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」の研究成果の一部である。本事例研究をまとめるにあたっては日本製薬工業会医薬産業研究所と共同で行った研究に依拠しており、第一三共株式会社の専門家およびシミック株式会社 CEO 中村和男氏にインタビューにおいて格別のご協力を頂いた。また、源田浩一医薬産業研究所（元）研究員および一般財団法人バイオインダストリー協会（元）企画部長河部秀男ディレクターには貴重なコメントを頂いた。更に本稿の作成に際して、本研究プロジェクトの研究メンバー各位から大変有益なコメントを頂いた、ここに感謝の意を表したい。なお本稿は執筆者の責任において発表するものである。

※本事例研究の著作権は、筆者もしくは一橋大学イノベーション研究センターに帰属しています。本ケースに含まれる情報を、個人利用の範囲を超えて転載、もしくはコピーを行う場合には、一橋大学イノベーション研究センターによる事前の承諾が必要となりますので、以下までご連絡ください。

【連絡先】 一橋大学イノベーション研究センター研究支援室

TEL:042-580-8423 e-mail:chosa@iir.hit-u.ac.jp

科学技術推進機構 社会技術研究開発センター

科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム

「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 一覧 (今後の予定を含む)

No.	タイトル	著者
JST-N-CASE01*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アクテムラ	原泰史, 大杉義征, 長岡貞男
JST-N-CASE02*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 リュープリン	高田直樹, 河部秀男
JST-N-CASE03*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アクトス	高田直樹, 源田浩一
JST-N-CASE04*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 プロプレス	高田直樹, 源田浩一, 南雲明
JST-N-CASE05	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 コンパクチン	長岡貞男, 原泰史
JST-N-CASE06*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 メバロチン	原泰史, 長岡貞男
JST-N-CASE07	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 オノン	中村健太, 秦涼介
JST-N-CASE08*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アリセプト	原泰史, 河部秀男
JST-N-CASE09	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 クレストール	原泰史, 源田浩一, 秦涼介
JST-N-CASE10	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 ハルナール	原泰史, 南雲明, 尾田基
JST-N-CASE11	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 プログラフ	中村健太, 尾田基
JST-N-CASE12	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 クラビット	原泰史, 本庄裕司

* - 発刊済み

目次

1. はじめに.....	3
1.1. 医薬品の作用機序, 特徴.....	4
2. 医薬品の研究開発経緯.....	6
2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要.....	6
2.2. 開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前歴.....	7
2.3. 探索研究プログラムの内容.....	8
2.3.1 コンパクトチンの代謝物からのプラバスタチン探索と前臨床試験開始.....	8
2.3.2 WHHL ウサギを利用した前臨床研究の進展.....	9
2.3.3 二段階発酵生産プロセスの開発.....	11
2.4. 臨床試験プログラムの内容.....	13
2.4.1 プラバスタチン上市後の大規模臨床プログラム.....	14
3. 医薬品開発と科学的源泉の関係性.....	15
3.1. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献.....	15
3.2 二段階生産プロセスに係るサイエンスの貢献.....	15
3.3 医薬品開発とサイエンスの進展との相互作用.....	15
4. 医薬品が与えた影響.....	17
4.1. 医薬品の経済効果.....	17
4.2. 医薬品の患者へのインパクト.....	18
4.3 市場の競争状況.....	18
4.3.1 スタチン上市までの競争 –ロバスタチン/シンバスタチン [メルク] とプラバスタチン[三共]-.....	18
4.3.2 プラバスタチン上市後の競争状況.....	25
5. おわりに –メバロチンの研究開発プロセスの特色 -.....	30
Appendix.....	32
A1 文献の把握.....	32
A1.1 発明・開発に直接的に対応した基本特許.....	32
A1.2 発明の内容を最初に記述した科学技術文献 (基本論文).....	33

A1.3 各医薬品の発明・開発過程を総合的に記述した文献	33
A2 引用分析	34
A2.1 基本特許の後方引用分析	34
A2.2 基本論文の後方引用分析	34
A3.3 基本特許の前方引用分析 (US4346227)	37
A3.4 基本論文の前方引用分析 (Tsujita et al. 1986)	40
参考文献.....	44

1. はじめに

スタチンは、HMG-CoA 還元酵素を競合阻害することで、コレステロールを効果的にかつ安全に下げる、高脂血症に対する医薬品群である。1960年代にもコレステロール阻害剤は存在したが、コレステロールの摂取量の抑制、あるいは摂取したコレステロールの吸収の抑制に効果を有する医薬品が主であった。コレステロールの体内合成を阻害する医薬品もあった(「トリパラノール」)が、効果は低く副作用も大きかった。スタチンは、コレステロールの体内合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を競合阻害し、それが LDL 受容体をアップレギュレートして血中の LDL コレステロールを下げるという新しい作用メカニズムに基づいた医薬品であり、その結果、効果が大きくかつ長期投与による安全性も高い。現在、世界で多くの患者に投与されており、テキサス大学のブラウン教授とゴールドスタイン教授(Michael S. Brown, Joseph L. Goldstein)によって「コレステロールのペニシリン」と呼ばれている。

メバロチン(一般名: プラバスタチン [pravastatin])は、三共が1972年より探索研究を実施してきたコンパクチン [compactin, ML-236B] の1981年の開発中断後、コンパクチンのイヌの尿中活性代謝物を活用することで開発された。高脂血症および家族性高コレステロール血症の治療を効能としている。

1979年に三共はコンパクチンの代謝物であるプラバスタチンの特許出願を行うとともに、これを開発候補品として選択した。1981年には前臨床試験を行い有効性が確認される。1984年には第Ⅰ相臨床試験が開始され同年完了、翌1985年には第Ⅱ相臨床試験が開始され、1986年に完了した。また同時期、プラバスタチンを効率的に大量生産するために二段階発酵プロセスが開発された。1986年12月には第Ⅲ相臨床試験が開始され、1987年9月に完了した。1989年、製品名「メバロチン」として日本で発売開始される。また米国では1991年、製品名「プラバコール (Pravachol)」としてブリストル・マイヤーズ・スクイブより発売された。日本では最初に上市されたスタチン、米国ではメルク社のロバスタチン (lovastatin; 1987年) に続く2番目に承認されたスタチンである。

1980年代から90年代初頭の同時期に研究開発され、市場に投入されたメルク社のロバ

スタチンおよびシンバスタチンとは異なるプラバスタチンの特性として、(1)高い水溶性を有していること、これにより(2)肝臓系への組織選択性を持つことが挙げられる。プラバスタチン、コンパクチン、ロバスタチンおよびシンバスタチンのオクタノール=水分配係数を比較すると、プラバスタチンが最も低い。また水溶性により、チトクローム P450(CYP) を介する薬物相互作用を起こしにくい(石神, 山添 1998)ⁱ。世界 115 カ国で販売されたのは、メバロチンがスタチンのパイオニアのひとつであったことに加えて、このようなメバロチンのユニークな特性も反映していると考えられる。

1.1. 医薬品の作用機序, 特徴

コレステロールの生合成はアセチルコエンザイム A にはじまり、数十段階を経てコレステロールへと生合成される。HMG-CoA からメバロン酸 (mevalonic acid) になる過程で作用する HMG-CoA 還元酵素が律速酵素となる。HMG-CoA とプラバスタチンをはじめとする HMG-CoA 還元酵素阻害薬は化学構造上類似した部分を有しているため、HMG-CoA 還元酵素に対して HMG-CoA と競合することになり、HMG-CoA 還元酵素の作用を阻害する。その結果、肝臓でのコレステロール生合成を低下させる。コレステロールの生合成が減少して細胞内のコレステロール含量が減少すると、それを補うため細胞の LDL 受容体の発現が上昇し、血液から肝臓への LDL コレステロールの取り込みが促進される。その結果、肝臓でのコレステロールの水準は正常な状態に維持されたまま、血中の LDL コレステロールが選択的に減少する(Goldstein and Brown 2009)ⁱⁱ。

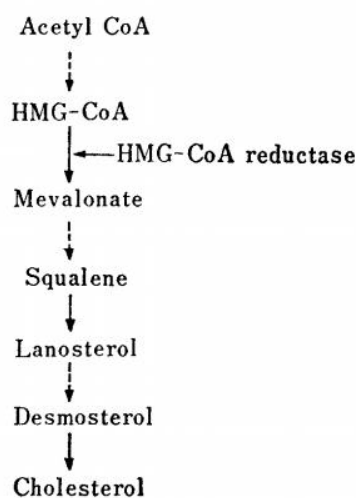


図 1. コレステロールの生合成経路 (Popjak and Cornforth, 1960)ⁱⁱⁱ

プラバスタチンの特性として、親水性を有することによりコレステロール合成を阻害するスタチンの作用機序において重要な肝臓系への組織選択性を有することが挙げられる。ロバスタチンやシンバスタチンなどがコレステロール合成の主要臓器である肝臓や小腸のみならず他の臓器でも高い阻害活性を示す一方、プラバスタチンは肝臓や小腸でのステロール合成を強く阻害するものの、他の臓器での阻害活性は極めて弱い。スタチンは肝臓細胞では active transport と passive diffusion の両機構で取り込まれるのに対し、他の臓器での細胞では passive diffusion の機構のみ取り込まれる。プラバスタチンは水酸基を有するために親水性が高く、passive diffusion による取り込みが極めて少ないが、ロバスタチンやシンバスタチンは疎水性が高いため passive diffusion を通じて肝臓以外の臓器の細胞にも取り込まれる（第一三共株式会社[大河内賞記念生産特賞], 1991） iv。

親水性を持つことは、細胞膜の脂質二重膜を通過しにくく細胞に取り込まれにくいため、肝臓以外の臓器でのコレステロール合成阻害が弱いことを意味する。しかし肝細胞には、有機アニオンの輸送担体を介して能動的に取り込まれるために、肝細胞にてコレステロールの合成を強力に阻害し、LDL 受容体が肝臓内で増加する。その結果血清コレステロールが低下する。プラバスタチンの輸送に特異的な輸送体に関与しており、それがプラバスタチンの組織選択性の原因となっていることは、上市後行われた東京大学杉山との共同研究により明らかになった（田中, 2008）。また高い親水性を有することは、他の薬剤との併用により薬物動態の変動が起こる可能性が低いことを意味する(辻田, 2000) v。

2. 医薬品の研究開発経緯

2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要

- 1972年: 三共、スタチンに係る研究を開始する (三共株式会社, 2000)^{vi}
- 1973年: 三共、ML-236B (コンパクチン) 単離
- 1979年1月: 神戸大渡辺助教授, 動脈硬化研究用実験動物 WHHL ウサギを発見
- 1979年11月: 三共、コンパクチン (ML-236B) を用いたラットおよびイヌでの代謝
研究の成果を "第11回薬物代謝と薬効毒性シンポジウム"にて発表
- 1980年6月: コンパクチンの代謝物であるプラバスタチンを開発候補品として採択する (三共株式会社, 2000)^{vii}
プラバスタチン特許出願 (特開昭 57-2240)
- 1980年8月: 三共、コンパクチンの開発を中止する
- 1980年11月: 三共、オーストラリアの土壌から菌を分離。
後にプラバスタチンの二段階発酵に利用
- 1981年: 三共、プラバスタチンの前臨床試験を開始する。
ビーグル犬, カニクイ猿, 日本白色兔, WHHL ウサギに対して, 有効性を示す。また WHHL ウサギでは, 冠状動脈硬化の進展抑制作用を示すことが明らかになる。
- 1981年: 金沢大馬淵, *New England Journal of Medicine* にコンパクチンの臨床試験データを公表(Mabuchi et al., 1981) ^{viii}
- 1982年: 1980年出願されたプラバスタチンの特許が公開
- 1984年3月: 三共、プラバスタチンの第I相臨床試験開始
- 1984年5月: 三共、プラバスタチンの第I相臨床試験完了
- 1984年6月: 三共、将来なプラバスタチンの生産拠点とするため福島県小名浜に工場建設を開始
- 1985年: 三共、SANK 62585 (オーストラリアで発見した菌類) をプラバスタチンの二段階発酵生産プロセスに利用することを決定
- 1985年4月: 三共、プラバスタチンの第II相臨床試験 (open label 試験およびブラインド試験) 開始
- 1985年5月: 三共、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社とプラバスタチンの共同開発に関するライセンス契約を締結

1986年4月：三共、プラバスタチンの第Ⅱ相臨床試験（open label およびブラインド試験）完了

1986年12月：三共、プラバスタチンの第Ⅲ相臨床試験を開始

1987年3月：三共、小名浜工場完成。第二期工事を開始

1987年9月：三共、プラバスタチンの第Ⅲ相臨床試験完了
プラバスタチンの生産を開始

1987年12月：三共、プラバスタチンの承認申請を行う

1988年9月：三共、小名浜工場第二期工事を完了
プラバスタチンの発酵・抽出生成工場を整備（三共株式会社, 2000)^{ix}

1989年2月：WOSCOPS Study 開始（Shepherd et al., 1995）
その後, 1995年5月完了

1989年3月：プラバスタチン製造承認

1989年8月：プラバスタチン薬価決定

1989年10月：メバロチン（プラバスタチン）発売

1991年10月：プラバコール(プラバスタチン)、ブリストル・マイヤーズ・スクイブにより米国で発売

2.2. 開発までの経緯：研究開発までに至る開発の前歴

プラバスタチンの研究開発に至るまでに、三共はHMG-CoA還元酵素阻害剤であるコンパクチンの研究開発を第Ⅰ相臨床試験まで行った経験があった。三共によるコレステロール合成阻害物質の探索研究は1971年着手され、1973年には、HMG-CoA還元阻害物質ML-236B（コンパクチン）が発見された。コンパクチンの探索研究を通じて研究開発チームは（1）コンパクチンによる血清コレステロール低下作用には、明瞭な動物種差があること（三共株式会社, 1991)^x、（2）（1）を主な理由として *in vitro* と *in vivo* での薬効評価は一致しないこと、具体的にはラットなどではコンパクチンは血清コレステロール低下作用を示さないこと等を明らかにした。

コンパクチンには開発コード番号CS-500が付与され、その臨床試験は1978年より開始され、初期第Ⅱ相臨床試験まで実施された（Nakamura, 2004)^{xi}。並行して動物を用いた長

期安全性試験が行われた。このうちビーグル犬での 2 年間連日投与試験において、高投与量群に約半数の割合で腸管に観察されたリンパ腫様症状の問題により、CS-500 の開発は 1980 年停止された。その後、三共は ML-236B に関連した多くの誘導体の中からより強力な活性および肝細胞選択性を持つプラバスタチンを開発候補品として選択した(三共株式会社, 2000)^{xiii}。プラバスタチンが水溶性を有すること、また肝細胞選択的であることは、安全性に貢献すると考えられたためである。

2.3. 探索研究プログラムの内容

2.3.1 コンパクチンの代謝物からのプラバスタチン探索と前臨床試験開始

三共での HMG-CoA 還元酵素阻害剤の研究は、1971 年頃より開始された。約 6000 株の微生物スクリーニングを行う過程で、*Penicillium citrinum* が産生するコンパクチン (ML-236B) が 1973 年単離され(辻田, 2003)^{xiv}、翌 1974 年特許出願された (三共株式会社, 1991)^{xv}。コンパクチンの開発のために、薬物代謝を調査する過程で、コンパクチンをイヌに投与し尿中活性代謝物を調べる実験を行ったところ、コンパクチンより活性および標的臓器への選択性が優れたプラバスタチンを 1979 年見出した(辻田, 2001)^{xvi}。コンパクチンを用いたラットおよびイヌでの代謝研究の成果発表は、1979 年 11 月の学会 ("第 11 回薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム") にて行われた。イヌの代謝物からのプラバスタチンの分離精製が実施され、1980 年 6 月に特許出願が行われた (田中, 2008)^{xvii}。構造解析の結果、プラバスタチンはコンパクチンのデカリン骨格の C6 β 位に水酸基が導入された化合物であり、コンパクチンに比べ *in vitro* で 10 倍の阻害活性があることが明らかになった(内藤, 2000)^{xviii}。

コンパクチンの開発中止後、プラバスタチンは 1981 年、第一開発候補物質に選択された(内藤, 2000) ^{xix}。続いて前臨床試験が 1981 年に実施された(奥田, 1991)^{xx}。プラバスタチンの動脈硬化に対する有効性を実証するために用いられたのが、WHHL (Watanabe Heritable Hyperlipidemic) ウサギである (三共株式会社, 1991)^{xxi}。

2.3.2 WHHL ウサギを利用した前臨床研究の進展

WHHL ウサギは、神戸大学医学部附属動物実験施設所属の渡辺助教授が作成した動物モデルである。生まれた時から血中コレステロールが正常なウサギの 10 倍から 20 倍高く、5 ヶ月から 6 ヶ月の成熟齢に達するとすべてのウサギが動脈硬化を発症する。

1973 年、渡辺は高脂血症を有する突然変異のウサギを偶然発見した。渡辺はこのウサギを用いた新たな動物モデルを構築するための繁殖を開始し、1979 年までに WHHL ウサギ系を確立した。続いて 1985 年には、高頻度で冠動脈アテローム性硬化を有する WHHL ウサギが確立された(Shiomi and Ito 2009)^{xxii}。

プラバスタチンの開発を円滑に行う為に必要な動物モデルを三共が探索するなか、渡辺教授が WHHL ウサギが見出された。WHHL ウサギを活用するため、三共と神戸大学は共同研究を開始した。本研究の目的は、プラバスタチンの抗動脈硬化作用を調査することであった。動脈硬化の発症が軽度である 2~3 ヶ月齢の WHHL ウサギに 50mg/kg のプラバスタチンを 6 ヶ月経口投与することで動脈硬化の進展が抑制されるか調査した。その結果、血清コレステロールは対照群に比べ約 25% 低い値が維持され、冠状動脈病変に対して有意の進展抑制が認められた。また、四肢関節部に発症する黄色腫に対してもその発症が対照群に比べ有意に抑制された(三共株式会社, 1991)^{xxiii}。また、1988 年には、プラバスタチンを投与しコレステロール値を低下させることにより WHHL ウサギにおける冠動脈アテローム性硬化の進行が抑制されることを明らかにした(Watanabe et al. 1988)^{xxiv}。

遺伝子改変動物がない時代に開発された WHHL ウサギは、(1) 自然発症の動脈硬化モデルとして、また (2) FH (家族性コレステロール症)のモデル動物としてプラバスタチンの開発に貢献した。WHHL ウサギに関連する論文は、プラバスタチンの研究開発が主に実施された 1980 年から 1990 年までの間に 115 件公刊されている^{xxv}。表 1. に WHHL ウサギ関連論文に明記された著者の所属組織を示す。神戸大学や三共など、プラバスタチンの研究開発に関わった組織のみならず、ブラウン教授およびゴールドスタイン教授が

所属するテキサス大などコレステロールの合成メカニズムを研究していた海外の研究機関でも活用されていることが確認できる。

表 1. WHHL ウサギ関連論文（1980 年から 1990 年公刊）の主な著者所属組織
（出所：Web of Knowledge）²

著者所属組織	レコード数	パーセンテージ
神戸大学	26	22.61%
テキサス大	17	14.78%
京都大学	15	13.04%
NATL CARDIOVASC CTR	7	6.09%
三共	5	4.35%
UNIV CALIF SAN DIEGO	5	4.35%
福岡大学	4	3.48%
信州大学	4	3.48%
WASHINGTON UNIV	4	3.48%
CATHOLIC UNIV NIJMEGEN	3	2.61%

² データソース：Web of knowledge, TS = “WHHL rabbit” で抽出した。

2.3.3 二段階発酵生産プロセスの開発

プラバスタチンはコンパクトチンの代謝物であり、製品化にあたってはコンパクトチンからの効率的な生産方法を確立する必要があった。当初は化学合成法により生産することが検討されたが、収率が低いことが確認された(黒田, 1994) ^{xxvi}. そのため、大量生産体制を確立するため、以下に述べるように、微生物による変換により生産するプロセスの研究開発は「非常に緊急性の高いテーマ」として実施され、短期間に成功を収めることができた(内藤, 2000)^{xxvii}. この研究開発の結果、プラバスタチンの大量生産を行うため、(1) 青カビ (*Penicillium citrinum* SANK 11480 株) からコンパクトチンを発酵生産し、続いて(2) 放線菌 *Streptomyces carbophilus* (SANK 62585) の変換酵素であるチククローム P-450 を用いてコンパクトチンナトリウム塩 (ML-236B-Na) の 6 β 位に水酸基を導入するプラバスタチンへの変換発酵を行う二段階発酵プロセスが採用された。

(1) の工程では、高い生産性を工場生産規模で実現するため、次の 3 つの培養条件が検討され実行された。すなわち、(a) 培養全工程を通じて生産効率の最も優れた細かいペレット形態を維持すること、(b) 培養工程で生産菌の増殖が転換期に入る頃から、炭素源を連続流加することにより pH を低く制御すること。そのために、培養槽内の生育状態を CO₂ 発生速度と pH 値を指標として推定し、熟練技能者の経験的な法則に従い、ファジイ制御を用いて糖源の流加制御を行うことで、生産性を高位に安定させること(図 2) (Hosobuchi et al., 1993)^{xxviii}, (c) 培養の途中で界面活性剤を加えることで、菌糸表面を覆う油状のコンパクトチンを取り除き、酸素取り込み速度を増加させ生産性を向上させることが実施された(内藤, 2000) ^{xxix}. これにより、SANK18767 を用いて安定的にコンパクトチンを生産させることが可能となった。

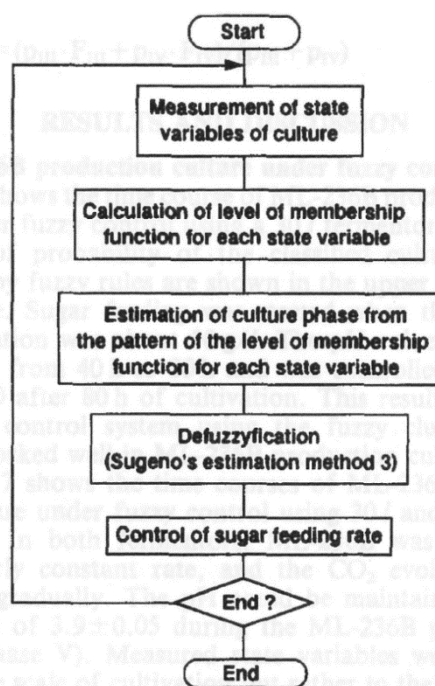


図 2. コンパクチンのファジィ制御システム (出典: Hosobuchi et al. 2003^{xxx})

(2) のコンパクチンからプラバスタチンへの微生物変換プロセスでは、醗酵研究所保存の微生物を主な対象として検索した結果、糸状菌から SANK 36372, 放線菌から SANKI 62781 などを選出した。しかし、変換基質濃度ならびに変換率に問題があり、生産プロセスには利用できなかった。そのため、三共社内でこれまでに実施してきたステロイド、アルカロイドの微生物変換の経験を基に、*Streptomyces* 属放線菌を対象に貧栄養土壌から分離する方針で、探索が行われた(内藤, 2000)。その結果、官能基をもった化合物に対しても穏やかに水酸化する特性を持っていると考えられる、1980 年 11 月に取得されたオーストラリアの砂漠土壌に含まれていた放線菌 (ストレプミセス属; *Streptomyces carbophilus* SANK 62585) が選択された (Okazaki et al., 1989) ^{xxx}。オーストラリアの土壌は日本の土壌に比べ水分が約 1/4, 有機物量は約 1/2, pH はより中性に近く乾燥していたため発酵に適しており、優れた変換活性を有していた (Okazaki and Naito, 1989) ^{xxxii}。

SANK 62585 を用いたコンパクチンからプラバスタチンへの微生物変換では、次のような培養条件が検討され実行された。すなわち, (a) 培養液中に ML-236B Na を添加することにより、変換酵素であるチトクローム P-450 が誘導され、変換反応が起こるが、このとき流下培養法により基質 ML-236BNa を連続的に流加させることにより生産性を向上させ

たこと、(b) 変換に最適な基質濃度が存在することが判明したため、培養液中の基質 ML-236BNa 濃度を一定に維持するため、培養槽から培養濾液を自動的にサンプリングして HPLC により液中の ML-236BNa 濃度を連続的に測定し、液内濃度を一定に保つために基質流加速度を自動的にコントロールするシステムを構築したこと(Hosobuchi et al, 1993)^{xxxiii}, (c) 微生物変換反応のエネルギー源であるグルコース流加量の制御を行うことで、変換培養を安定させたこと、の三点である(内藤, 2000)^{xxxiv}.

プラバスタチンの二段階発酵生産プロセスに対応した生産設備を構築するため、1984年6月に三共は福島県小名浜に用地を取得し工場建設を開始した。1987年3月に工場は開設された。その後、1987年4月には第二期工事を開始し、1988年9月、コンピュータ設備を備えたプラバスタチンの発酵・抽出生成工場が竣工した(第一三共株式会社, 2000)^{xxxv}.

2.4. 臨床試験プログラムの内容

第Ⅰ相臨床試験は1984年3月開始され、同年5月に完了した。また、高脂血症患者を対象とした二重盲検法による第Ⅰ相臨床試験は1984年9月に開始され、翌1985年1月に完了した。本試験は東京大学附属病院第一内科、東海大学附属病院内科、東海大学付属大磯病院内科および慶應義塾大学病院内科の4施設にて実施された(中谷 1988)^{xxxvi}。

続いて1985年4月には Open Label 形式^{xxxvii}およびブラインド形式^{xxxviii}の第Ⅱ相臨床試験が開始された。Open Label 形式は1986年4月(CS-514 研究会, 1988a)^{xxxix}, ブラインド形式の第Ⅱ相臨床試験は1987年9月に完了した(CS-514 研究会, 1988b)^{xl}。これらの結果を受け、第Ⅲ相臨床試験は1986年12月に開始された。翌1987年9月に第Ⅲ相臨床試験が完了し、三共はプラバスタチンの生産を開始した(五島, 1988)^{xli}。同年12月、三共はプラバスタチンの承認申請を行い、1989年3月製造承認を取得した。プラバスタチンはその新規性が高く評価され、従来の高脂血症治療薬の2倍以上の薬価が薬価収載時設定された(三共株式会社, 2002)^{xlii}。

2.4.1 プラバスタチン上市後の大規模臨床プログラム

プラバスタチンの長期治療効果を実証するための大規模臨床試験が、世界 10 カ国で実施された。表 1 にプラバスタチン発売後 1998 年までに行われた海外での大規模臨床試験の結果を示す。動脈硬化進展抑制試験、冠動脈疾患初発抑制実験および冠動脈疾患再発抑制試験などが行われ、全 8 件、症例数は二万件に及んだ(三共株式会社, 2002)^{xliii}。

臨床試験名	論文掲載年	症例数	国
動脈硬化進展抑制試験			
PLAC-I	1995	408	アメリカ
PLAC-II	1995	151	アメリカ
REGRESS	1995	885	オランダ
KAPS	1995	447	フィンランド
冠動脈疾患初発抑制試験			
WOS	1995	6595	イギリス
冠動脈疾患再発抑制試験			
PMNS	1993	1062	アメリカ
CARE	1996	4159	アメリカ
LIPID	1998	9014	オーストラリア

表 1. プラバスタチン発売後の海外大規模臨床試験(三共株式会社, 2002)^{xliiv}

WOS (the west of scotland coronary prevention study) や LIPID (the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease) など海外での大規模臨床試験はブリストル・マイヤーズ・スクイブが実施した。また、日本でも MEGA (Management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult) スタディとして大規模臨床試験が 1994 年 2 月より開始され、2004 年 3 月まで実施された(中村, 2009)^{xlv}。本試験では無作為割当の対象となった患者数は計 8214 例、食事療法群が 3966 例、併用群は 3866 例となった。食事療法のみにより高脂血症の治療を実施したグループに比べ、プラバスタチンを併用したグループの疾患発生率は 33.3 パーセント減少し、有効性が証明された(Nakamura, 2006) (浜田, 2009) ^{xlvi, xlvii}。

3. 医薬品開発と科学的源泉の関係性

3.1. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献

WHHL ウサギにおいてプラバスタチンが黄色腫の進展を抑制し、冠動脈疾患に対して有効であることが示されたこと(三共株式会社, 2002) ^{xlviii}は、前臨床試験における安全性および既存のスタチン薬剤に対する有効性を明らかにする上で有効なデータとなった。

3.2 二段階生産プロセスに係るサイエンスの貢献

二段階生産プロセスの開発においては、三共がプラバスタチンの開発までに得てきた微生物変換研究に関する知見の蓄積が重要な役割を果たした。すなわち、菌株の採集、最適な菌株の選択、コンピュータ制御機構を含めた生産プロセスのメカニズムデザインを行うためには、三共が社内に蓄積してきた知識が必要不可欠であった。こうした科学的知識や知見の蓄積は、東京大学応用微生物研究所の津田恭介教授^{xlix} (当時, 池川 2000) と 1956 年より開始した共同研究「ステロイドの微生物変換研究」にその起源を求めることができる (内藤 2000)。三共はプラバスタチンの生産以前にも、微生物変換研究による知見、成果をステロイドの微生物変換や、抗真菌作用のある抗生物質シッカニンの微生物変換に活用してきた。

3.3 医薬品開発とサイエンスの進展との相互作用

プラバスタチンに至る三共の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の研究開発と同時進行した科学的知見のひとつとして、1973 年の Goldstein および Brown による LDL (低密度リポ蛋白質) 受容体の発見が挙げられる。この発見は、コレステロールの体内での代謝プロセスを明らかにすることに加え、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の有効性を証明することに寄与した (田中, 2008) ^l。両名は後に 1985 年にノーベル生理学賞・医学賞を受賞した^{li}。

Brown および Goldstein は 1976 年、三共の研究者に連絡を取り共同研究を開始した (Brown and Goldstein, 2004)^{lii}。三共の研究チームと Goldstein, Brown はコンパクチンをヒト培養線維芽細胞に加えることでコレステロール合成が強力に阻害されること、無細胞

系の HMG-CoA 還元酵素活性を測定したところ、酵素活性が激増していることを明らかにした(Brown et al., 1978)^{liii}。こうした三共との共同研究は、コレステロールの合成および代謝プロセスを両者が理解する上で重要な役割を果たした。

また、重篤な家族性コレステロール (FH) 症患者を対象としたコンパクチンやメルクのロバスタチンを用いた臨床研究は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の有効性や安全性の理解の進展に寄与した。大阪大学の山本は、コンパクチンを FH 重篤患者に投与することでコンパクチンの有効性を証明した(Yamamoto, 1980)^{liv}。また、金沢大学の馬淵がコンパクチンを用いて実施した FH ヘテロ接合体での治療成果は、コンパクチンをはじめとする HMG-CoA 還元酵素阻害剤が血漿 LDL を低下させることを示した(Mabuchi et al., 1981)^{lv}。このことは LDL 受容体の存在を裏付けると同時に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤が高脂血症治療に有用である可能性を示した(Brown and Goldstein, 1981)^{lvi}。また、同時期にメルク社が中断していた HMG-CoA 還元酵素阻害剤ロバスタチンの臨床試験再開を後押しした(Brown and Goldstein, 2004)。

このように、三共社内におけるコンパクチンおよびプラバスタチンの研究開発と、メルクにおけるロバスタチンの研究開発および、基礎研究者である Brown と Goldstein による LDL 受容体仮説の証明、臨床研究者である馬淵や山本などによる FH 患者への投与と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の有効性の証明が相互に促進しあう形で進展した。

4. 医薬品が与えた影響

4.1. 医薬品の経済効果

第一三共および Bristol-Myers Squibb によるプラバスタチンの売り上げ推移を図 4 に示す。三共によるメバロチンの売上、Bristol-Myers Squibb によるプラバコールの売上を合算している。基本特許切れの直前である 2003 年に 4,746 百万米ドルを記録した。その後、売上は逡減していることが確認できる。特にプラバコールの売上は 2,256 百万米ドル (2005 年) から 1,197 百万米ドル (2006 年) へと急激に減少している。これは基本特許の有効期間切れに従い 2003 年 7 月以後に承認されたジェネリック医薬品の販売、後発のスタチン薬であるリピトールおよびクレストールの上市などが影響していると考えられる (Tanabe et al., 2008)^{lvii}。また、日本市場における売上も 2004 年以降逡減し続けているものの、米国市場に比べ緩やかである。

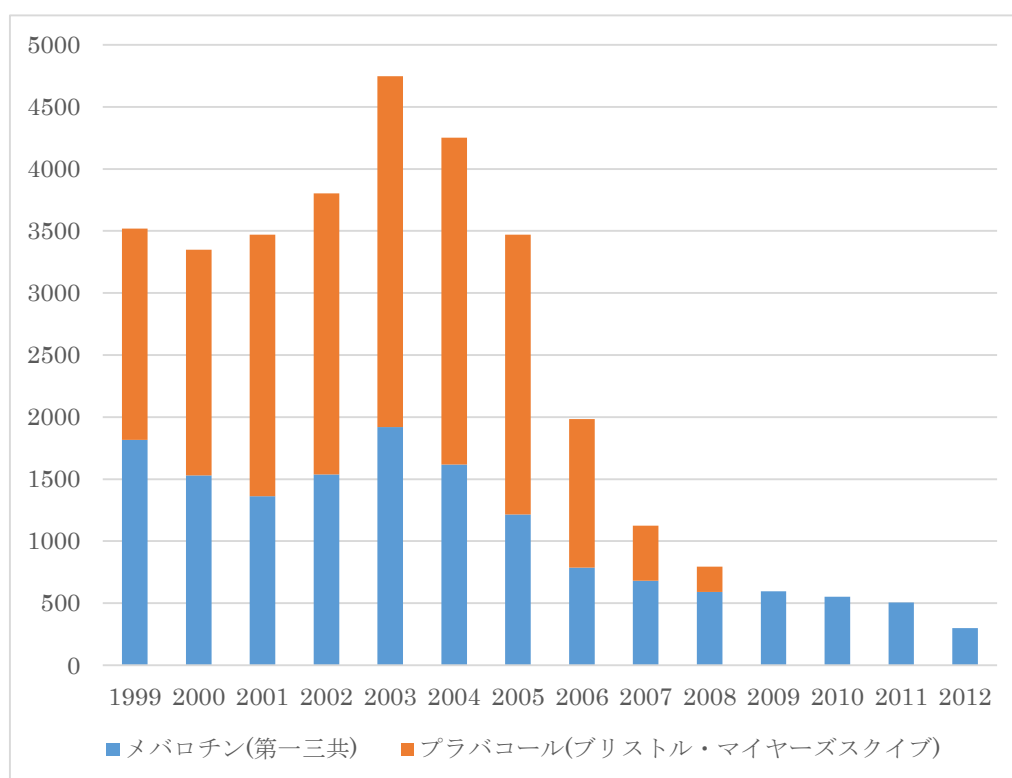


図 4. プラバスタチンの売上高 (1999 年-2012 年; 単位 100 万米ドル)^{lviii}

(出典: 「Pharma Future」セジテム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレイン事業部)

4.2. 医薬品の患者へのインパクト

プラバスタチンをはじめとするスタチン類を投与することで、前述したとおり、動脈硬化進展抑制試験、冠動脈疾患初発抑制実験および冠動脈疾患再発抑制試験などでスタチンが死亡率の低下に有意に寄与することが確認されている。日本の臨床試験においても、心筋梗塞患者に対してスタチンを投与した結果、心臓疾患による事故（致死性、非致死性再梗塞、心臓突然死、心不全死）発生率、死亡率は有意に低下することが確認されている(古田, 2002) lix。

4.3 市場の競争状況

4.3.1 スタチン上市までの競争

-ロバスタチン/シンバスタチン [メルク] とプラバスタチン[三共]-

年	ロバスタチン/シンバスタチン [メルク]	プラバスタチン [三共]
1972 年		コレステロール合成阻害物質の探索研究に着手
1973 年		コンパクチン単離
1974 年		コンパクチン特許出願
1977 年		コンパクチン臨床開発決定
1978 年	メルク、HMG-CoA 還元酵素阻害剤のスクリーニングを開始する	
1978 年 11 月	メルク、ロバスタチンを発見	
1978 年 12 月	メルク、ロバスタチンのコレステロール阻害を確認する	
1979 年 2 月	メルク、ロバスタチンを単離	
1979 年 6 月	メルク、ロバスタチンを特許出願	

1979年8月	メルク、ロバスタチンの毒性試験を開始	
1979年	メルク、ロバスタチンの活性体よりシンバスタチンを発見	
1979年11月		三共、コンパクチンを用いた代謝研究の成果を学会発表する
1980年4月	メルク、臨床試験を開始する	
1980年6月		三共、コンパクチンの代謝物であるプラバスタチンを開発候補品として選択、特許出願を行う
1980年9月	メルク、コンパクチンの試験中止の噂をききロバスタチンの開発を中止する	コンパクチン 開発中止
1981年	メルク、シンバスタチンを特許出願(US4375475)	三共、プラバスタチンの前臨床試験を実施する
1982年	臨床研究者、ロバスタチンを用いた臨床研究の実現をメルクに要求 FDA、メルクにロバスタチンを用いた高コレステロール血症の治療許可を与える	
1983年11月	メルク、ロバスタチンの臨床試験を再開	
1984年3月		プラバスタチン第一相臨床試験開始
1984年5月	メルク、イヌの長期毒性試験と第II相臨床試験を再開する	プラバスタチン第一相臨床試験完了
1985年	メルク、シンバスタチンの臨床試験を開始	プラバスタチンを二段階発酵生産プロセスで生産することを決定

1985年4月		プラバスタチンの第二相臨床試験開始
1985年5月		三共、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社とプラバスタチンの共同開発に関するライセンス契約を締結
1986年1月	メルク、シンバスタチンの第一相臨床試験を開始（日本）	
1986年4月		プラバスタチンの第二相臨床試験完了
1986年10月	メルク、イヌの長期毒性試験でロバスタチンに腫瘍性がないことを確認	
1986年11月	メルク、FDAにロバスタチンの新薬承認申請を行う	
1986年12月		プラバスタチン、第三相臨床試験[日本]を開始
1987年8月	FDA、ロバスタチンの承認を決定する	米国でのプラバスタチン第三相臨床試験開始（Crouse JR et al., 1992) ^x
1987年9月		プラバスタチン、第三相臨床試験[日本]を完了
1987年12月		プラバスタチンの製造許可申請（日本）
1988年4月	シンバスタチン、スウェーデンで発売開始	
1988年12月	メルク、シンバスタチンの第三相臨床試験を開始（日本）	

1989 年	シンバスタチン発売（イギリス, フランス, イタリア, ポーランド, ニュージーランド, スイス）	
1989 年 3 月		プラバスタチン承認（日本）
1989 年 10 月		プラバスタチン発売（日本）
1989 年 12 月		プラバスタチン発売（アイスランド）
1990 年		プラバスタチン発売（イタリア, メキシコ, イギリス, オランダ, 台湾, カナダ, ギリシャ）
1991 年 3 月		プラバスタチン発売（スウェーデン）
1991 年 8 月		プラバスタチン承認（アメリカ）
1991 年 10 月	シンバスタチン承認（日本）	
1991 年 11 月		プラバスタチン発売（アメリカ）
1991 年 12 月	シンバスタチン承認（アメリカ）	

表 3. ロバスタチン, シンバスタチンおよびプラバスタチンの研究開発プロセス概要（出所: FDA 承認資料, 『三共百年史』）

ロバスタチンはメルクが探索し、開発した HMG-CoA 還元酵素阻害剤である。メルクは 1978 年 9 月に HMG-CoA 還元酵素阻害剤の探索研究を開始し、11 月にロバスタチンを発見した。続いて 1979 年 2 月には結晶の単離が行われ、6 月に特許出願された (Vagelos, 1991)^{li}。ロバスタチンは、三共が特許権を有するモナコリン K と同一の物質であり、両者はほぼ同時に発明され、メルクはロバスタチンのアメリカなど先発明主義の国における上市の権利しか保有していなかった。ただし、メルクは半合成スタチンであるシンバスタチンを開発し、それによってスタチンをグローバルに販売した。

このような、ロバスタチンおよびシンバスタチンの研究開発プロセスの概要をプラバスタチンと比較する形で表 3 にまとめている。メルクは、1979 年 8 月には結晶化と発酵生産技術を確立し、毒性試験が開始された。1980 年 4 月には臨床試験が開始されたが、同年 9 月

臨床開発は中止された。三共がイヌでの非原発性の発がん性問題によりコンパクチンの開発を中断したことが伝わった為であると考えられる。

ロバスタチンおよびコンパクチンが開発中止されて1年後の1981年、金沢大の馬淵はコンパクチンの臨床研究に係る研究成果を *New England Journal of Medicine* 誌に公表した(Mabuchi et al., 1981) ^{lxii}。コンパクチンの投与により家族性コレステロール症患者のLDLコレステロール値が低下したこと、また、副作用が認められなかったことは大きな反響を呼んだ。馬淵の発表を受け、高リスクの家族性コレステロール症患者の治療を行いたいとするオレゴン大やテキサス大の臨床研究者の求めに応じ、メルクおよびFDAは1982年7月臨床研究の再開を承認した。彼らはGoldstein および Brown と共同研究を行い、約1年を掛け、ロバスタチンのコレステロール低下作用および重篤な副作用がないことを証明した。続いて、1983年11月にはメルクによるロバスタチンの臨床試験が再開された。1984年5月には第Ⅱ相臨床試験が再開され、1986年10月にはイヌの長期毒性試験でロバスタチンに腫瘍性がないことが証明された。その後、同年11月にFDAへの申請、1987年8月には承認されメバコア (Mevacor) として発売された。

三共とメルクの開発プロセスを比較すると、1980年のコンパクチン臨床研究中止後、より早くロバスタチンの臨床試験を再開させたのはメルクの1983年11月であり、三共は1984年3月にプラバスタチンの第一相臨床試験を開始した。その後、両薬剤の承認申請はロバスタチンが米国にて1986年11月、プラバスタチンは日本にて1987年12月に行われている。プラバスタチンはロバスタチンに比べ、臨床試験で4ヶ月、承認申請で13ヶ月の遅れである。

ロバスタチンの発売が米国で先行した理由のひとつとして、米国における Cholesterol Education Program の導入が挙げられる。1985年にNIHにより導入された本プログラムは、心疾患の予防を図るためコレステロール値の低下を提言した(NIH - National Cholesterol Education Program)^{lxiii}。翌1986年FDAに申請されたスタチンであるロバスタチンは、米国の健康政策上重要な医薬品として位置付けられた。一方、日本では当時発生した薬害(サッカリン)の影響から、1980年代当時臨床医師の間では「強力な力を持つ薬剤は鋭利な刃物のように危険だ」として、副作用のリスクから回避される傾向にあった(中村

和男氏インタビュー, Nakamura, 2004 および山本章教授による追加コメント)^{lxiv, lxv}. また、日本においてスタチンを必要とする家族性コレステロール血症患者の数も限られていると考えられていた。結果、三共はより安全性と有効性を兼ね備えたスタチンを求めプラバスタチンの開発へとシフトした一方、メルクは政策プログラムの後押しを受け先んじてロバスタチンの上市に至った。

また、メルクはロバスタチンに続いて、早い段階でシンバスタチンを開発し、これによってグローバルな市場展開を行った。シンバスタチンはロバスタチンの活性体より 1979 年発見された半合成スタチンであり、ロバスタチンより 2.5 倍優れた阻害活性を有する (Jack Li, 2009)^{lxvi}. 日本では 1986 年に第 I 相臨床試験が、1988 年には第 III 相臨床試験が開始された。その後、日本およびアメリカで販売名ゾコールとして 1991 年承認された (医薬品インタビューフォーム リポバス錠, 1991)。

前述したとおり日本ではロバスタチンは販売されず、プラバスタチンが最初に上市されたスタチンとなった (1989 年 8 月 1 日)。続いて、シンバスタチンは日本での商品名リポバスとして 1991 年 10 月承認された (医薬品インタビューフォーム リポバス錠, 1991) ^{lxvii}。一方、プラバスタチンは 1991 年 8 月 31 日 FDA に承認された。メバコア/ロバスタチン (1987 年承認) の後塵を拝したものの、メルクの後続品であるゾコール/シンバスタチン (1991 年 12 月 23 日承認) に比べ 4 ヶ月早い承認であった。

シンバスタチンは 1988 年にスウェーデンで最初に承認され、欧州で最初に承認されたスタチンとなった。次いで、1989 年にはイギリス、フランス、イタリア、オランダ、ニュージーランドの五カ国で承認された。翌 1990 年にはオーストラリア、ドイツ、スイス、シンガポールなど 11 カ国で追加承認された。1991 年に 6 カ国で承認された後、米国にて 1992 年に承認された (医薬品インタビューフォーム リポバス錠, 1991)。

三共は海外でのプラバスタチン開発において、ブリストル・マイヤーズスクイブとの提携を選択した。1985 年、三共はスクイブ社 (現ブリストル・マイヤーズスクイブ) との間に日本、韓国、台湾およびタイを除く世界各国における独占的販売権を供与する契約を締結した。その後、プラバスタチンはブリストル・マイヤーズスクイブ社より販売名「プラバコー

ル (Pravachol) 」として販売された。プラバコールは、日本でのプラバスタチン承認(1989年3月)の直後、欧州では最初に1989年12月にアイスランドで承認された後、欧州各国で承認され、米国では1991年8月に承認された。1992年時点では世界26カ国(第一三共株式会社, 1991)^{lxviii}, 2011年現在は世界115カ国で販売されている (医薬品インタビューフォーム メバロチン錠, 1989) ^{lxix}.

4.3.2 プラバスタチン上市後の競争状況

HMG-CoA 還元酵素の阻害を主な作用機序とした医薬品は三共とメルクに続き，世界の多くの製薬企業が研究開発を行った(Shook, 2007)^{lxx}。三共が研究開発を行ったコンパクチンおよびプラバスタチン，メルクが研究開発を行ったロバスタチンおよびシンバスタチン以降のスタチン類は、ファイザーやアストラゼネカなど、三共、メルク以外の企業が研究開発に成功した。これらのスタチンには、コンパクチンと同じく天然物から探索されたもの(ロバスタチン)、それを改良したもの(プラバスタチンおよびシンバスタチン)、完全に合成されたもの(フルバスタチン、アトロバスタチン、ピラバスタチン、およびロスバスタチン)がある。結果、2014 年現在までに合計 8 種類のスタチンが市場に投入された(図 5 参照，なお図中には明記していないが一種類[セリバスタチン; cerivastatin] は安全性の問題により 2001 年販売停止された)

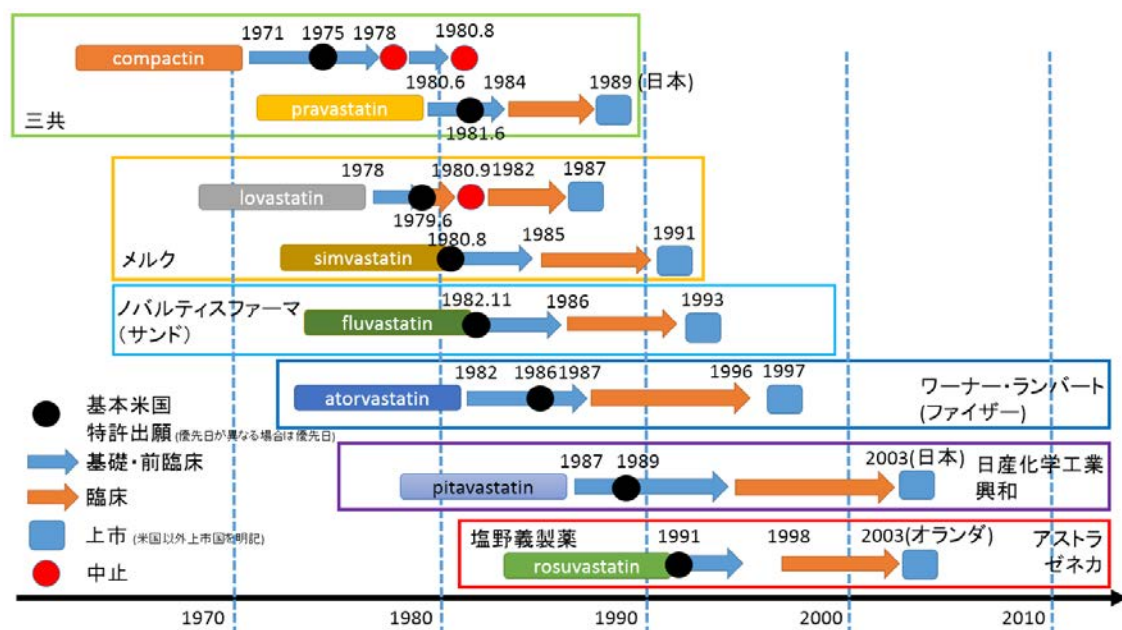


図 5. 上市されたスタチン類の開発パイプライン (出所: 筆者作成)

図 7 は、スタチン類の世界的な売り上げの動向を示す。また，図 8 にはスタチン類のシェア推移を示す。ここで示されているのは世界の創薬企業の売り上げのみであり，後発品メーカーによるスタチン類の売り上げ、あるいは特許権が保護されていない開発途上国にお

ける製薬企業の売り上げは含まれていないことに留意されたい。他方で、名目の売り上げであり物価上昇の影響は是正されていない。スタチン類の上市後最初の十年間は市場参入が最も早かったメルク(ロバスタチンおよびシンバスタチン)と三共(プラバスタチン)が市場のほとんどを占有していた。メルクは同社のシンバスタチンの導入によって、ロバスタチンの特許保護が米国の他は少数の国に限定されているという特許上の制約によって世界展開におけるプラバスタチンとの競争上の不利を避けることができた。

その後スタチンのノン・ジェネリック市場の成長を支えたのは、ワーナー・ランバート(現ファイザー)が開発した、アトルバスタチン(リピトール)である。アトルバスタチンは完全合成であり、従来のスタチンと比較して強度が格段に強く「スーパースタチン」と呼ばれる。2000年代の後半では別の「スーパースタチン」で、塩野義製薬が探索し、最終的にはアストラゼネカが開発したロスバスタチン(クレストール)が、売り上げおよびシェアを大きく伸ばしている。ロスバスタチンも完全合成スタチンである。スーパースタチンを発明したのは、先行企業の三共とメルクではなく、全く別の創薬企業であった。このことは、知識の公開とそれによる多様な研究開発主体の参入が産業のイノベーションのパフォーマンスを高めてきたことを示唆している。

これら上市されたスタチン類について、LDL コレステロールの低下率、半減期および最大血漿濃度に達するまでの時間を表 4. に示す。米国市場ではほぼ同時期に承認されたプラバスタチンとシンバスタチンを比較すると、シンバスタチンのほうがより最大血漿濃度までの時間が長く、かつより高い LDL コレステロール低下率を有することが確認できる。また、後発のスタチン類のうち高い売上高を収めたアトルバスタチンやロスバスタチンなどは、従来品に比してより長い半減期を持ち、かつより高い LDL コレステロール低下率を有している。

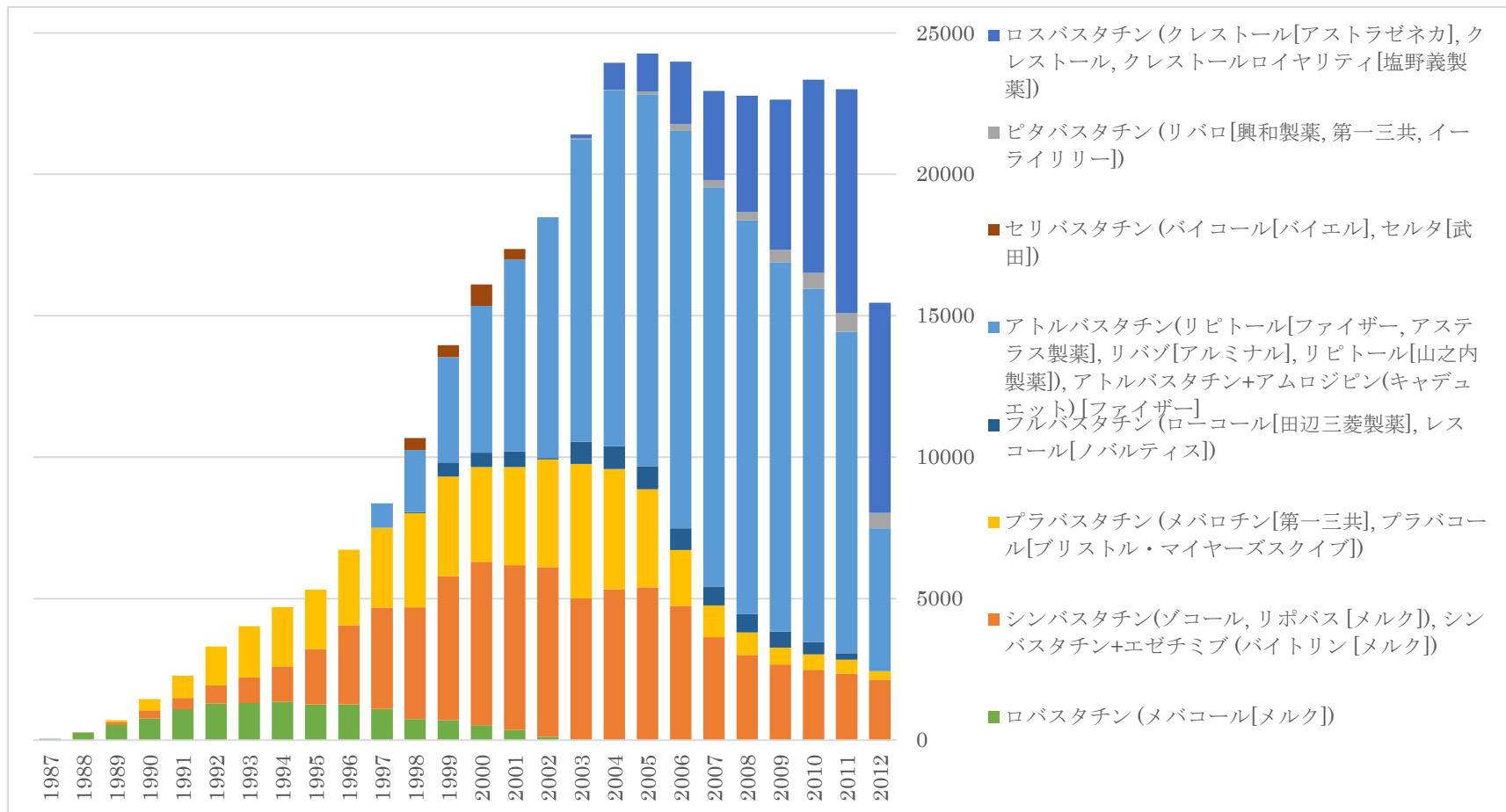


図 7. スタチン類の売上高推移[1987年-2012年; 単位百万米ドル]

(出典: 「Pharma Future」セジテム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレン事業部

[1999-2012年], 各社社史およびプレスリリース等より抜粋 [1987-1998年])

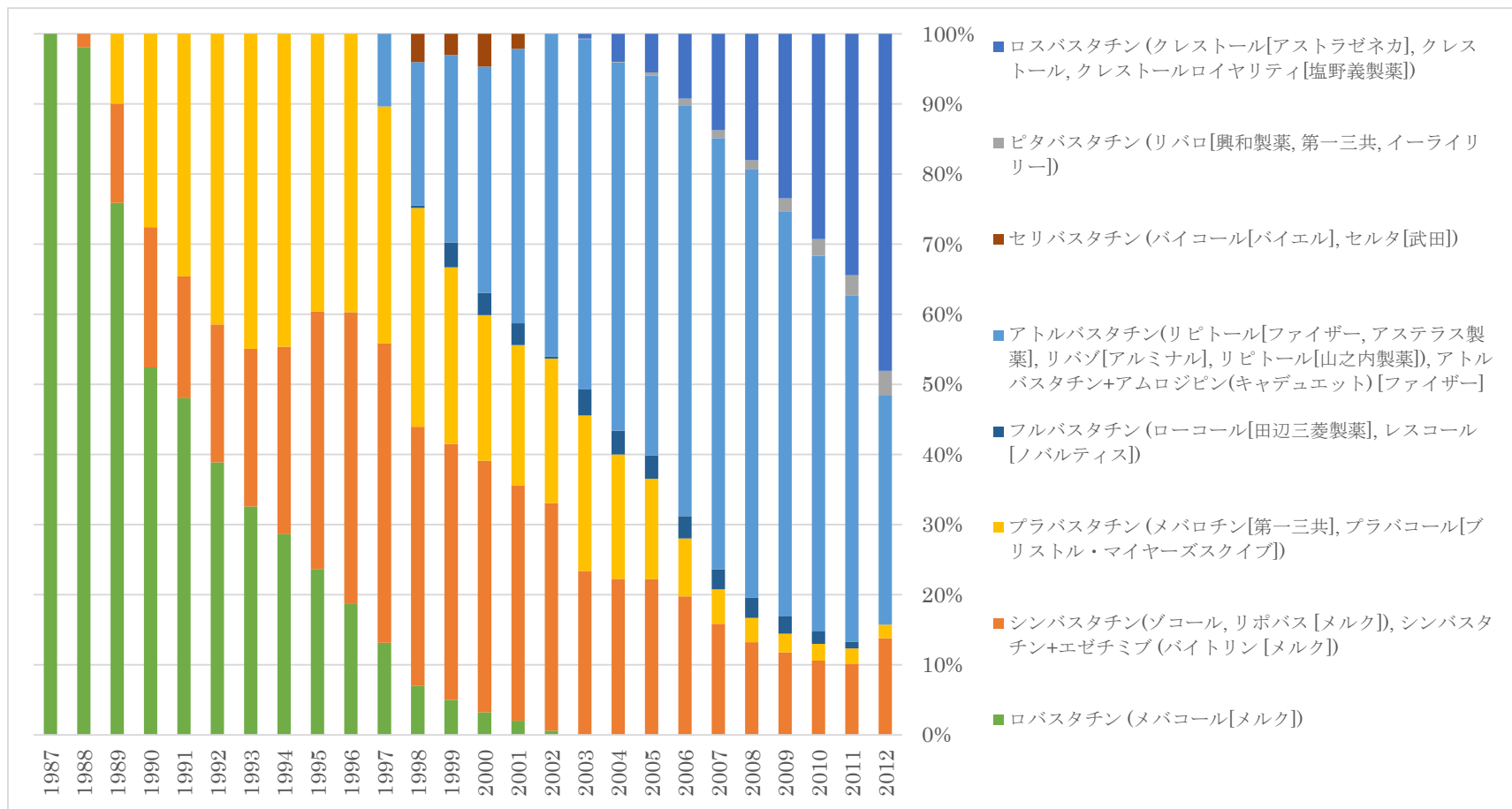


図 8. スタチン類の売上シェア率推移[1987年-2012年]

出典：「Pharma Future」セジデム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレイン事業部

[1999-2012年], 各社社史およびプレスリリース等より抜粋 [1987-1998年]

製品名	LDL コレステロール 低下率（下限）	LDL コレステロール 低下率（上限）	半減期	最大血漿 濃度に達す る時間
ロバスタチン	21	32	2-5	2
プラバスタチン	19	40	0.8-3.0	0.9-1.6
シンバスタチン	28	48	1.9-3.0	1.3-2.4
フルバスタチン	17	33	0.5-2.3	0.5-1.5
アトルバスタチ ン	38	54	11	2.0-4.0
セリバスタチン	25	42	2-4	2
ピタバスタチン	25	51	11	0.5-0.8
ロスバスタチン	52	63	20	3

表 4. 上市されたスタチン類の特性

(出所: (西川 2014)^{lxxi}, (Neuvonen, 2008)^{lxxii})

5. おわりに -メバロチンの研究開発プロセスの特色-

三共によるプラバスタチンの研究開発プロセスの特色として、以下の点が挙げられる。

- (1) コンパクチンの発見によってスタチン開発において世界をリードしていたが、コンパクチンの臨床試験の中止により、上市ではメルクに次ぐ二番手となった。しかし、コンパクチンの臨床開発の中止の経験を踏まえ、安全性を重視した開発を行い、また臓器選択性という新しい特性とより強い活性とを持つプラバスタチンの上市に繋げた。
- (2) プラバスタチンは、ロバスタチンやシンバスタチンに比して、コレステロール生合成を主に行う肝臓および小腸にて選択的に阻害する臓器選択性を持つ新しいタイプのスタチンであり、世界市場での上市は遅れたが、世界中で利用される薬剤となった(2010年で115カ国)。
- (3) プラバスタチンの生産を行うにあたっては、研究開発当時効率的な化学合成が困難であった中、東京大学の応用微生物研究所との産学連携研究を起源として社内に知見が蓄積されていた微生物変換研究のノウハウを活用し、二段階発酵による生産プロセスを短期間に商業化することに成功した。すなわち、SANK 18767 を用いたコンパクチンの発酵生産と、SANK 62585 を用いたコンパクチンからプラバスタチンへの変換発酵プロセスを実現し、ファジーコンピューター制御等を用いることで効率性の高い生産を実現した。
- (4) スタチンは新しい作用機序による革新的な医薬であり、その作用機序がまだ未解明の段階で、三共はスタチンのパイオニアとして研究開発に取り組み、多くの課題を解決していく過程では産学連携が重要な役割を果たした。スタチンの開発を行った企業と、コレステロール合成のメカニズム解明あるいは臨床研究を行った大学・研究機関が相互に助け合いながら進展した。LDL 受容体を介したスタチンの作用メカニズムの解明や家族性高コレステロール血症患者の臨床研究への応用など、日本内外の大学の基礎研究者および臨床研究者との産学連携研究が重要な役割を果たした。また、神戸大学の渡辺嘉雄氏が開発した高脂血症を発症する実験動物(WHHL ウサギ) は、メバロチ

ンの前臨床試験の効果的な推進やスタチンの作用機序の解明に重要な役割を果たした。

- (5) 日本国内ではプラバスタチンが最初に上市されたスタチンとなったが、世界全体では米国市場(ロバスタチンが最初)、ヨーロッパ市場(シンバスタチンが最初)に次ぐ参入となった。メルクのロバスタチンの臨床開発再開が早かったこと、また同社がシンバスタチンを早期に開発したこと、更に、米国ではNIHによるコレステロール管理の重要性を指摘する教育プログラムが積極的に行われたのに対して、日本では当時、強力な薬剤を忌避する傾向があったことが、このような差の基本的な要因だと考えられる。他方で、メルク社自らグローバルに開発したのに対して、三共は米国、欧州等の海外市場の開発はブリストル・マイヤーズ・スクイブ社と共同であったが、国内開発と海外展開の間のラグに、メルクと三共の間では大きな差は無い。

Appendix

A1 文献の把握

A1.1 発明・開発に直接的に対応した基本特許

プラバスタチンの基本特許は、1980年6月6日に出願された「ML-236B 誘導体」である。日本特許に対応する米国特許は約一年後の1981年6月5日に出願された“ML-236B Derivatives and their preparation (US4346227)”である。

<日本特許>

公開(JPA) 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日	公告(JPB) 公告日	特許(B2) 登録日
昭和57-2240	三共株式会社			昭55-76127		
1982/1/7	田中実, 寺原昭	ML-236B 誘導体	1980/6/6 (JP)	1980/6/6		

<米国特許>

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日
US4346227	SANKYO Co / TERAHARA AKIRA; TANAKA MINORU	ML-236B Derivatives and their preparation	1980/6/6	1981/6/5	1982/8/24

A1.2 発明の内容を最初に記述した科学技術文献 (基本論文)

プラバスタチンの特性・特徴を包括的に記述した最初の文献として、1986年に公刊された以下の文献が挙げられる。三共の丹沢, WHHL ウサギを開発した神戸大学渡辺助教授 (当時) が名を連ねている。

- Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y, Tanzawa K, Arai M, Kaneko I, Tanaka M, Masuda H, Tarumi C, Watanabe Y, et al. (1986), CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: tissue-selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species., *Biochim Biophys Acta*. Jun 11;877(1), pp.50-60.

A1.3 各医薬品の発明・開発過程を総合的に記述した文献

学術文献としてプラバスタチンの開発過程が総合的に記述された文献として、(辻田 2000)が挙げられる。プラバスタチンに至るまでの三共の開発過程、水溶性などの特性、臨床試験の成果などが纏められている。

- 辻田代史雄 (2000)『高脂血症治療薬メバロチン』, 循環器専門医 : 日本循環器学会専門医誌 8(1), pp.143-150

A2 引用分析

A2.1 基本特許の後方引用分析

基本特許では、プラバスタチンに先行して三共が開発していた ML-236B カルボン酸誘導体に関する特許について引用が行われている。

(引用特許)

引用特許	出願日	公開日	特許出願人 発明者	特許名称	引用目的
US4137322	1977/10/31	1979/1/30	Sankyo Company Limtied Akira Endo, Noritoshi Kitano, Seiji Mitsui, Akira Ogiso, Akira Terahara	ML-236B carboxylic acid derivatives and their use as antihyperlipemic agents	当該発明に先行して いる従来の技術の説明 (コンパクチンの説明)

A2.2 基本論文の後方引用分析

基本論文では、合計 34 編が引用されている。うち、16 編が自社の研究者によるものであり、三共による ML-236B に係る研究成果が多く引用されている。また、ML-236B およびプラバスタチンによる脂質代謝効果の測定(Watanabe et al. 1981)^{lxxiii} など渡辺による WHHL ウサギ等を用いた研究論文が 5 編、リポタンパク質受容体による血漿コレステロール代謝に関する論文 (Brown, Kovanen and Goldstein, 1981)^{lxxiv} など Brown および Goldstein による研究論文が 4 編含まれている。これら 3 つのグループによる論文は重複を除き合計 21 本であり、全体の 3 分の 2 にあたる。プラバスタチンの研究開発は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤開発のパイオニアとしての三共およびその協力者における研究開発成果の蓄積に大きく依拠していることを示唆している。

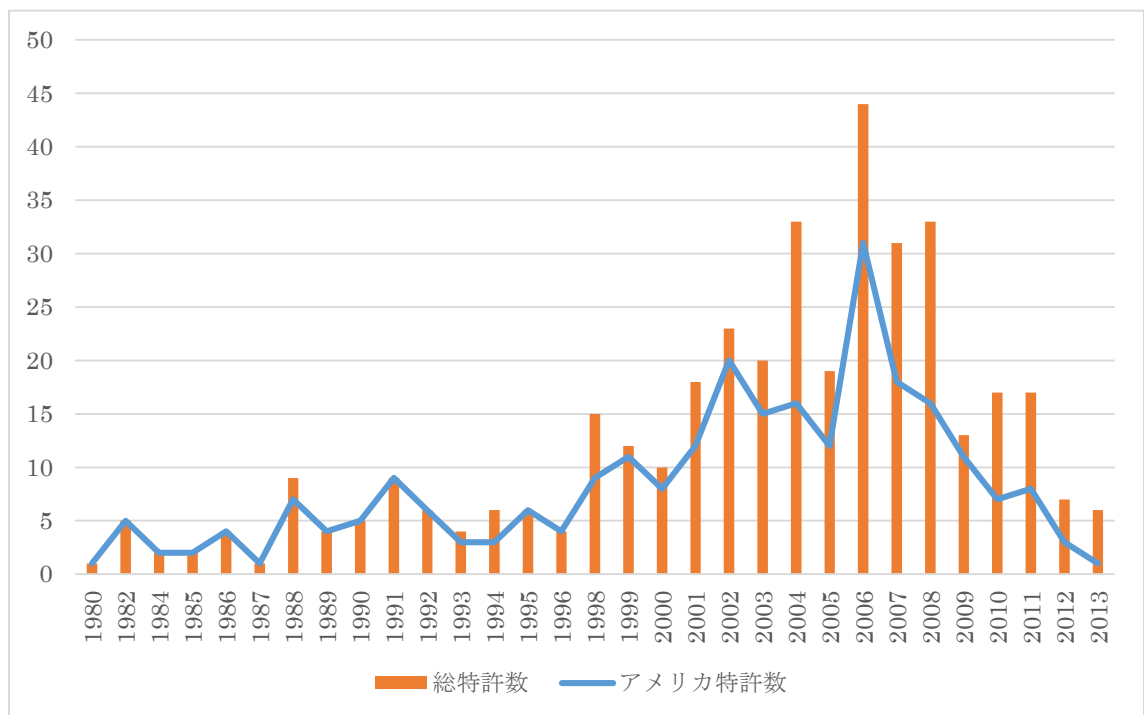
自社引用	Watanabe	Brown&Goldstein	参考文献	引用目的
			ALBERTS, AW; CHEN, J; KURON, G; HUNT, V; HUFF, J; HOFFMAN, C; ROTHROCK, J; LOPEZ, M; JOSHUA, H ; HARRIS, E; PATCHETT, A; MONAGHAN, R; CURRIE, S; STAPLEY, E; ALBERSCHONBERG, G ; HENSENS, O ; HIRSHFIELD, J; HOOGSTEEN, K ; LIESCH, J; SPRINGER, J 1980. "MEVINOLIN - A HIGHLY POTENT COMPETITIVE INHIBITOR OF HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COENZYME-A REDUCTASE AND A CHOLESTEROL-LOWERING AGENT", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA-BIOLOGICAL SCIENCES, 77 (7) : 3957-3961.	当該論文に先行している従来の技術の説明
			ANDO, S; KON, K; TANAKA, Y; NAGASE, S; NAGAI, Y 1980. "CHARACTERIZATION OF HYPERLIPIDEMIA IN NAGASE ANALBUMINEMIA RAT (NAR)", Journal of Biochemistry, 87 (6) : 1859-1862.	その他具体的に (非臨床試験の動向)
	*		BILHEIMER, DW; GOLDSTEIN, JL; GRUNDY, SM; STARZL, TE; BROWN, MS 1984. "LIVER-TRANSPLANTATION TO PROVIDE LOW-DENSITY-LIPOPROTEIN RECEPTORS AND LOWER PLASMA-CHOLESTEROL IN A CHILD WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA", New England Journal of Medicine, 311 (26) : 1658-1664.	その他具体的に (臨床試験の動向)
		*	BROWN, MS; KOVANEN, PT; GOLDSTEIN, JL 1981. "REGULATION OF PLASMA-CHOLESTEROL BY LIPOPROTEIN RECEPTORS", Science, 221 (4495) : 628-635.	その他具体的に (非臨床試験の動向)
	*		ENDO, A; TSUJITA, Y; KURODA, M; TANZAWA, K 1979. "EFFECTS OF ML-236B ON CHOLESTEROL-METABOLISM IN MICE AND RATS - LACK OF HYPOCHOLESTEROLEMIC ACTIVITY IN NORMAL ANIMALS", Biochimica Et Biophysica Acta, 575 (2) : 266-276.	当該論文に先行している従来の技術の説明
	*		ENDO, A; TSUJITA, Y; KURODA, M; TANZAWA, K 1977. "INHIBITION OF CHOLESTEROL-SYNTHESIS INVITRO AND INVIVO BY ML-236A AND ML-236B. COMPETITIVE INHIBITORS OF 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COENZYME-A REDUCTASE", 77 (1) : 31-36.	当該論文に先行している従来の技術の説明
	*		ENDO, A; KURODA, M; TANZAWA, K 1976. "COMPETITIVE INHIBITION OF 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL COENZYME A REDUCTASE BY ML-236A AND ML-236B FUNGAL METABOLITES, HAVING HYPOCHOLESTEROLEMIC ACTIVITY", 72 (2) : 323-326.	当該論文に先行している従来の技術の説明
	*		ENDO, A 1979. "MONACOLIN-K, A NEW HYPOCHOLESTEROLEMIC AGENT PRODUCED BY A MONASCUS SPECIES", Journal of Antibiotics, 32 (8) : 852-854.	当該論文に先行している従来の技術の説明
	*		ENDO, A; KURODA, M; TSUJITA, Y 1976. "ML-236A, ML-236B, AND ML-236C, NEW INHIBITORS OF CHOLESTEROGENESIS PRODUCED BY PENICILLIUM CITRINUM", Journal of Antibiotics, 29 (12) : 1346-1348.	当該論文に先行している従来の技術の説明
			Hatch, FT 1968. "Practical methods for plasma lipoprotein analysis.", Advances in lipid research, 6 : 1-68.	当該論文に先行している従来の技術の説明
			HENLY, AA 1957. "THE DETERMINATION OF SERUM CHOLESTEROL", Analyst, 82 (973) : 286-287.	当該論文に先行している従来の技術の説明
	*		KANEKO, I; HAZAMASHIMADA, Y; ENDO, A 1978. "INHIBITORY EFFECTS ON LIPID-METABOLISM IN CULTURED-CELLS OF ML-236B, A POTENT INHIBITOR OF 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COENZYME-A REDUCTASE", EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, 87 (2) : 313-321.	当該論文に先行している従来の技術の説明
	*	*	KITA, T; BROWN, MS; WATANABE, Y; GOLDSTEIN, JL 1981. "DEFICIENCY OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTORS IN LIVER AND ADRENAL-GLAND OF THE WHHL RABBIT, AN ANIMAL-MODEL OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA-BIOLOGICAL SCIENCES, 78 (4) : 2268-2272.	その他具体的に (非臨床試験の動向)
		*	KOVANEN, PT; BILHEIMER, DW; GOLDSTEIN, JL; JARAMILLO, JJ; BROWN, MS 1981. "REGULATORY ROLE FOR HEPATIC LOW-DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTORS INVIVO IN THE DOG", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA-BIOLOGICAL SCIENCES, 78 (2) : 1194-1198.	その他具体的に (非臨床試験の動向)
	*		KURODA, M; TANZAWA, K; TSUJITA, Y; ENDO, A 1977. "MECHANISM FOR ELEVATION OF HEPATIC CHOLESTEROL-SYNTHESIS AND SERUM-CHOLESTEROL LEVELS IN TRITON WR-1339-INDUCED HYPERLIPIDEMIA", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, 489 (1) : 119-125.	当該論文に先行している従来の技術の説明
	*		KURODA, M; HAZAMASHIMADA, Y; ENDO, A 1977. "INHIBITION OF STEROL SYNTHESIS BY CITRININ IN A CELL-FREE SYSTEM FROM RAT-LIVER AND YEAST", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, 486 (2) : 254-259.	当該論文に先行している従来の技術の説明
			LOWRY, OH; ROSEBROUGH, NJ; FARR, AL; RANDALL, RJ 1951. "PROTEIN MEASUREMENT WITH THE FOLIN PHENOL REAGENT", Journal of Biological Chemistry, 193 (1) : 265-275.	当該論文に先行している従来の技術の説明
			Moldéus, P; Högberg, J; Orrenius, S 1978. "Isolation and use of liver cells.", Methods in enzymology, 52 : 60-71.	当該論文に先行している従来の技術の説明

		NARUSZEWICZ, M; CAREW, TE; PITTMAN, RC; WITZTUM, JL; STEINBERG, D 1984. "A NOVEL MECHANISM BY WHICH PROBUCOL LOWERS LOW-DENSITY LIPOPROTEIN LEVELS DEMONSTRATED IN THE LDL RECEPTOR-DEFICIENT RABBIT", <i>Journal of Lipid Research</i> , 25 (11) : 1206-1213.	その他具体的に(非臨床試験の動向)
		PAGE, IH; BERRETTO, JN; BUTKUS, A; SONES, FM 1970. "PREDICTION OF CORONARY HEART DISEASE BASED ON CLINICAL SUSPICION, AGE, TOTAL CHOLESTEROL, AND TRIGLYCERIDE", <i>CIRCULATION</i> , 42 (4) : 625-&	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
		Rodwell, V W; Nordstrom, J L; Mitschelen, J J 1976. "Regulation of HMG-CoA reductase.", <i>Advances in lipid research</i> , 14 : 1-74.	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
		SAVOIE, LL; LUPIEN, PJ 1975. "ORGAN DISTRIBUTION OF 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARIC ACID, A POTENTIAL ANTICHOLESTEROLEMIC AGENT", <i>CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY</i> , 53 (4) : 638-643.	その他具体的に(非臨床試験の動向)
*		SERIZAWA, N; NAKAGAWA, K; HAMANO, K; TSUJITA, Y; TERAHARA, A; KUWANO, H 1983. "MICROBIAL HYDROXYLATION OF ML-236B (COMPACTIN) AND MONACOLIN-K (MB-530B)", <i>JOURNAL OF ANTIBIOTICS</i> , 36 (5) : 604-607.	当該論文に先行している従来技術の説明
*		SERIZAWA, N; NAKAGAWA, K; TSUJITA, Y; TERAHARA, A; KUWANO, H 1983. "3-ALPHA-HYDROXY-ML-236B (3-ALPHA-HYDROXYCOMPACTIN), MICROBIAL TRANSFORMATION PRODUCT OF ML-236B (COMPACTIN)", <i>Journal of Antibiotics</i> , 36 (5) : 608-610.	当該論文に先行している従来技術の説明
*		SERIZAWA, N; SERIZAWA, S; NAKAGAWA, K; FURUYA, K; OKAZAKI, T; TERAHARA, A 1983. "MICROBIAL HYDROXYLATION OF ML-236B (COMPACTIN) - STUDIES ON MICROORGANISMS CAPABLE OF 3-BETA-HYDROXYLATION OF ML-236B", <i>Journal of Antibiotics</i> , 36 (7) : 887-891.	当該論文に先行している従来技術の説明
*		SERIZAWA, N; NAKAGAWA, K; TSUJITA, Y; TERAHARA, A; KUWANO, H; TANAKA, M 1983. "6-ALPHA-HYDROXY-ISO-ML-236B (6-ALPHA-HYDROXY-ISO-COMPACTIN) AND ML-236A, MICROBIAL TRANSFORMATION PRODUCTS OF ML-236B", <i>Journal of Antibiotics</i> , 36 (7) : 918-920.	当該論文に先行している従来技術の説明
*	*	SHIMADA, Y; TANZAWA, K; KURODA, M; TSUJITA, Y; ARAI, M; WATANABE, Y 1981. "BIOCHEMICAL-CHARACTERIZATION OF SKIN FIBROBLASTS DERIVED FROM WHHL-RABBIT, A NOTABLE ANIMAL-MODEL FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA", <i>EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY</i> , 118 (3) : 557-564.	その他具体的に(非臨床試験の動向)
		SPADY DK 1983. (unknown), <i>J Lipid Res</i> , 24 : 305	当該論文に先行している従来技術の説明
*	*	TANZAWA, K; SHIMADA, Y; KURODA, M; TSUJITA, Y; ARAI, M; WATANABE, H 1980. "WHHL-RABBIT - A LOW-DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR-DEFICIENT ANIMAL-MODEL FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA", <i>FEBS LETTERS</i> , 118 (1) : 81-84.	当該論文に先行している従来技術の説明
*		TSUJITA, Y; KURODA, M; TANZAWA, K; KITANO, N; ENDO, A 1979. "HYPOLIPIDEMIC EFFECTS IN DOGS OF ML-236B, A COMPETITIVE INHIBITOR OF 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL COENZYME A REDUCTASE", <i>ATHEROSCLEROSIS</i> , 32 (3) : 307-313.	当該論文に先行している従来技術の説明
		TURLEY, SD; ANDERSEN, JM; DIETSCHY, JM 1981. "RATES OF STEROL SYNTHESIS AND UPTAKE IN THE MAJOR ORGANS OF THE RAT INVIVO", <i>Journal of Lipid Research</i> , 22 (4) : 551-569.	当該論文に先行している従来技術の説明
*	*	WATANABE, Y; ITO, T; SAEKI, M; KURODA, M; TANZAWA, K; MOCHIZUKI, M; TSUJITA, Y; ARAI, M 1981. "HYPOLIPIDEMIC EFFECTS OF CS-500 (ML-236B) IN WHHL-RABBIT, A HERITABLE ANIMAL-MODEL FOR HYPERLIPIDEMIA", <i>ATHEROSCLEROSIS</i> , 38 (1-2) : 27-31.	当該論文に先行している従来技術の説明 (WHHL rabbit)
	*	WATANABE Y 1978. "(unknown)", 96 : 197.	当該論文に先行している従来技術の説明 (WHHL rabbit)
		ZAK, B 1957. "SIMPLE RAPID MICROTECHNIC FOR SERUM TOTAL CHOLESTEROL", <i>AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY</i> , 27 (5) : 583-588.	当該論文に先行している従来技術の説明

A3.3 基本特許の前方引用分析 (US4346227)

- 年次被引用数推移

基本特許は 2013 年までに 386 回、米国特許からは合計 260 回特許からの引用が行われている。特徴として、特許保護期間が終了した 2000 年代前半に引用する特許数が増加している。特に 2004 年には 33 回（うちアメリカ特許は 16）、2006 年には 44 回（うちアメリカ特許は 31 回）、2008 年には 33 回（うちアメリカ特許は 16）それぞれ引用されている。米国以外の特許では、ヨーロッパ特許、PCT 出願特許などが大勢を占める。



・ 主な引用元組織（全期間）

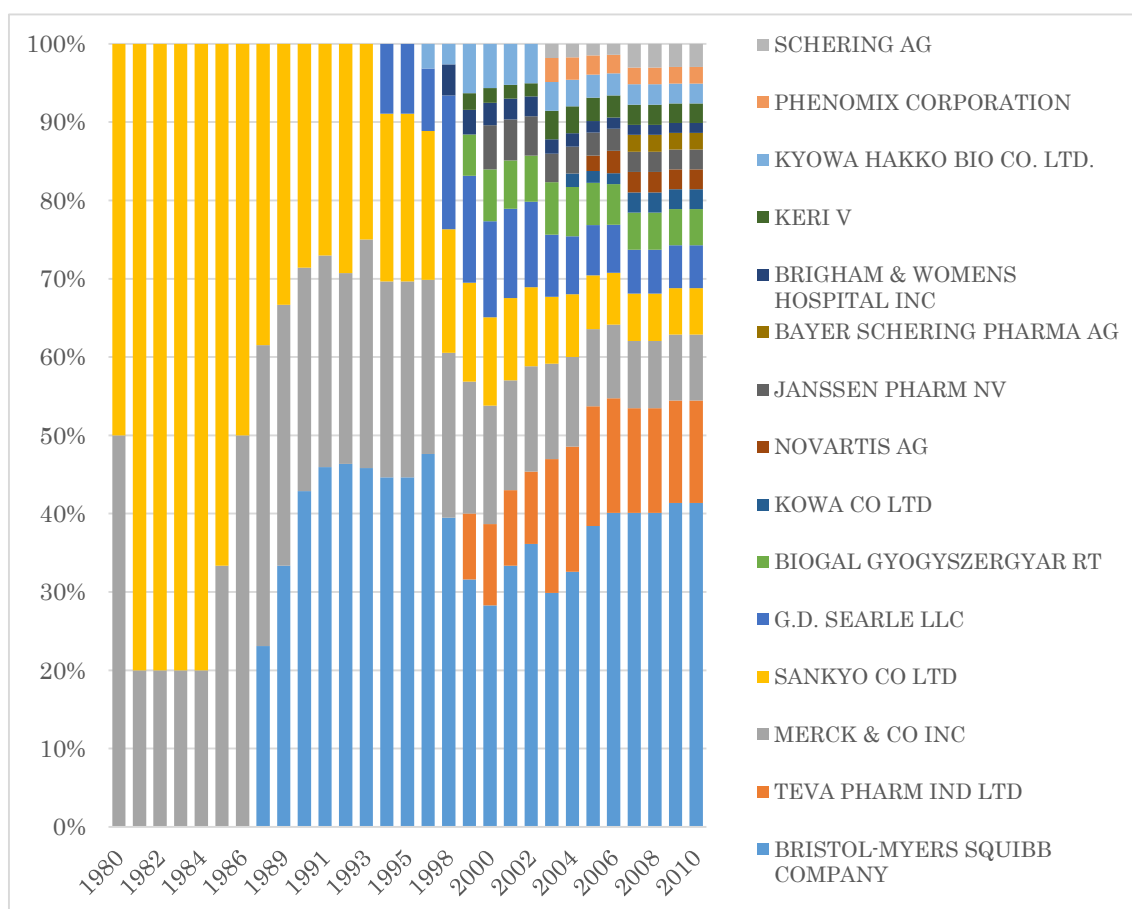
基本特許を引用する主な組織を以下に示す。プラバスタチンを販売したプリストル・マイヤーズ・スクイブ、競合品であるロバスタチンおよびシンバスタチンを開発したメルクが数多く引用していることが確認できる。また、ジェネリック医薬品の販売メーカーである TEVA PHARM, Phenomix Corporation などの企業が複数回引用していることも特筆すべき点である。

このうち、TEVA PHARM IND LTD は本基本特許をプラバスタチンの生産方法に関連する特許に数多く引用している。その後、TEVA PHARM IND LTD はプラバスタチンの後発薬として、2002 年よりプラバスタチン(ベルギー、カナダ、ドイツ、スペイン、スイス、イギリス)、2003 年より日本(製品名 アルセチン;Alsetin) を販売している^{lxv}。2006 年には米国で FDA 承認を最初に取得した。

引用元組織	種別	件数
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	製薬	104
TEVA PHARM IND LTD	ジェネリック	33
MERCK & CO INC	製薬	26
SANKYO CO LTD	製薬	16
G.D. SEARLE LLC	製薬	15
BIOGAL GYOGYSZERGYAR RT	バイオ	11
KOWA CO LTD	製薬	9
NOVARTIS AG	製薬	9
JANSSEN PHARM NV	バイオ	8
BAYER SCHERING PHARMA AG	製薬	7
BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL INC	研究機関	7
KERI V	個人	7
KYOWA HAKKO BIO CO. LTD.	バイオ	7
PHENOMIX CORPORATION	ジェネリック	7
SCHERING AG	個人	7

- 主な引用元組織の推移(全期間[累積])

基本特許を引用する主な組織の変遷を以下の図に示す。大別して、(1) 第一世代スタチンの開発者であるメルクおよび三共が大勢を占めた 1980 年代、(2) G.D. Searle 社やプラバスタチンのライセンス先である Squibb & Sons および他の製薬企業が特許の引用を開始した 1990 年代初頭、(3) (2) に加え、TEVA Pharmaceuticals などのジェネリック薬メーカー、Janssen Pharmaceutica などのバイオ医薬品企業が引用を開始した 2000 年代初頭に区別できる。1980 年代初頭は、第一世代のスタチンを開発していたメルクまたは三共のみが当該特許を引用していた。その後、1992 年ごろより他社による引用が増加し始める。主な企業として、ブリistol・マイヤーズ・スクイブ(Squibb & Sons を含む)、TEVA Pharmaceuticals などが挙げられる。ブリistol・マイヤーズ・スクイブは 1988 年より特許引用を開始し、2005 年には 7 件特許出願している。三共からのライセンス供与がその研究開発の契機になったと考えられる。同様に、TEVA Pharmaceuticals は 1999 年より特許の引用を開始し、2004 年に 10 件もの特許出願を行っている。

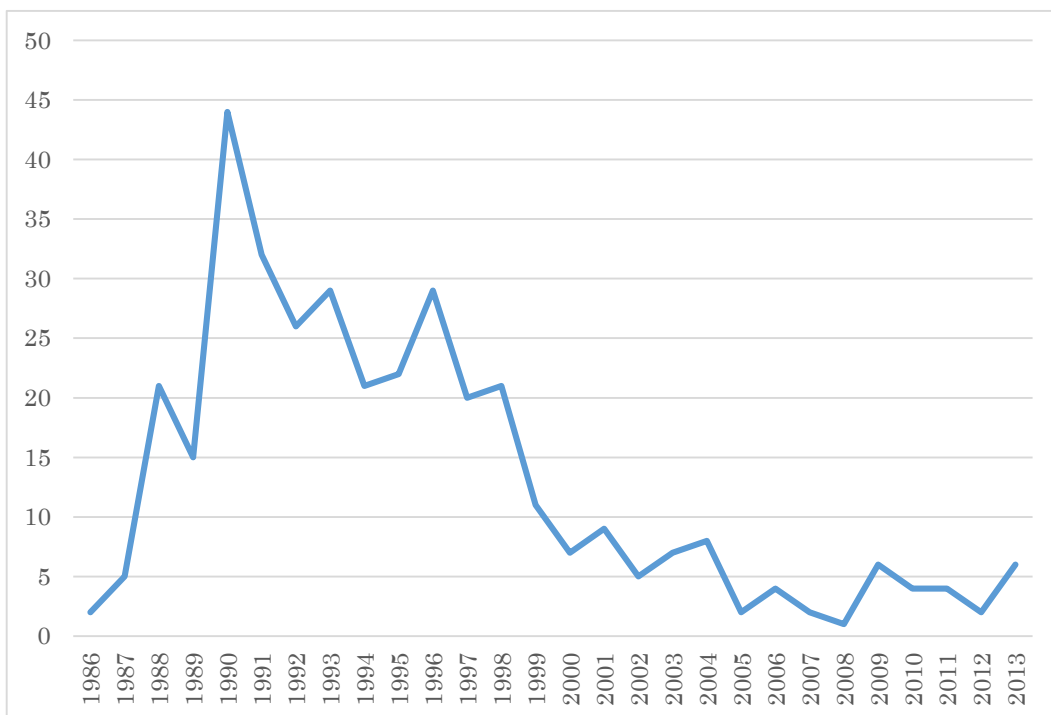


A3.4 基本論文の前方引用分析 (Tsujita et al. 1986)

- 年次被引用数推移

基礎論文の年ごとの被引用数推移を示す。本論文は、2014年までに通算358回引用されている。プラバスタチンが1989年に日本で発売された翌年の1990年に被引用数44回と引用数のピークを迎えている。

被引用数358回のうち、第一著者である辻田による自己引用数は16回、黒田による引用数は6回、神戸大渡辺による引用数は5回である。



- 主な引用組織（全期間）

基本論文の主な引用先を組織ごとに示す。三共が 42 本、ブリストル・マイヤーズ・スクイブおよびメルクが 13 本と、初期のスタチン研究開発に関わった企業が多く引用していることが確認できる。基本特許とは異なり、ジェネリック企業による複数回の引用は確認できない。また、神戸大、東北大、東大およびミラン大などが複数回引用している。

引用元組織	件数
Sankyo Co Ltd	42
BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMACEUT RES INST	13
MERCK SHARP & DOHME LTD	13
SMITHKLINE BEECHAM PHARMACEUT	10
Kobe Univ	9
Tohoku Univ	8
Univ Milan	8
HYOGO MED CTR ADULTS	7
Univ Tokyo	7
Hokkaido Coll Pharm	6
MED CTR	6
Nissan Chem Ind Co Ltd	6
Taiho Pharmaceutical Co Ltd	6
TNO	6
UNIV UTRECHT	6
WARNER LAMBERT PARKE DAVIS	6
Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd	6

- 引用先分類 (subject category; 全期間)

基本論文の主な引用先をリサーチエリアごとに分類した表を以下に示す。

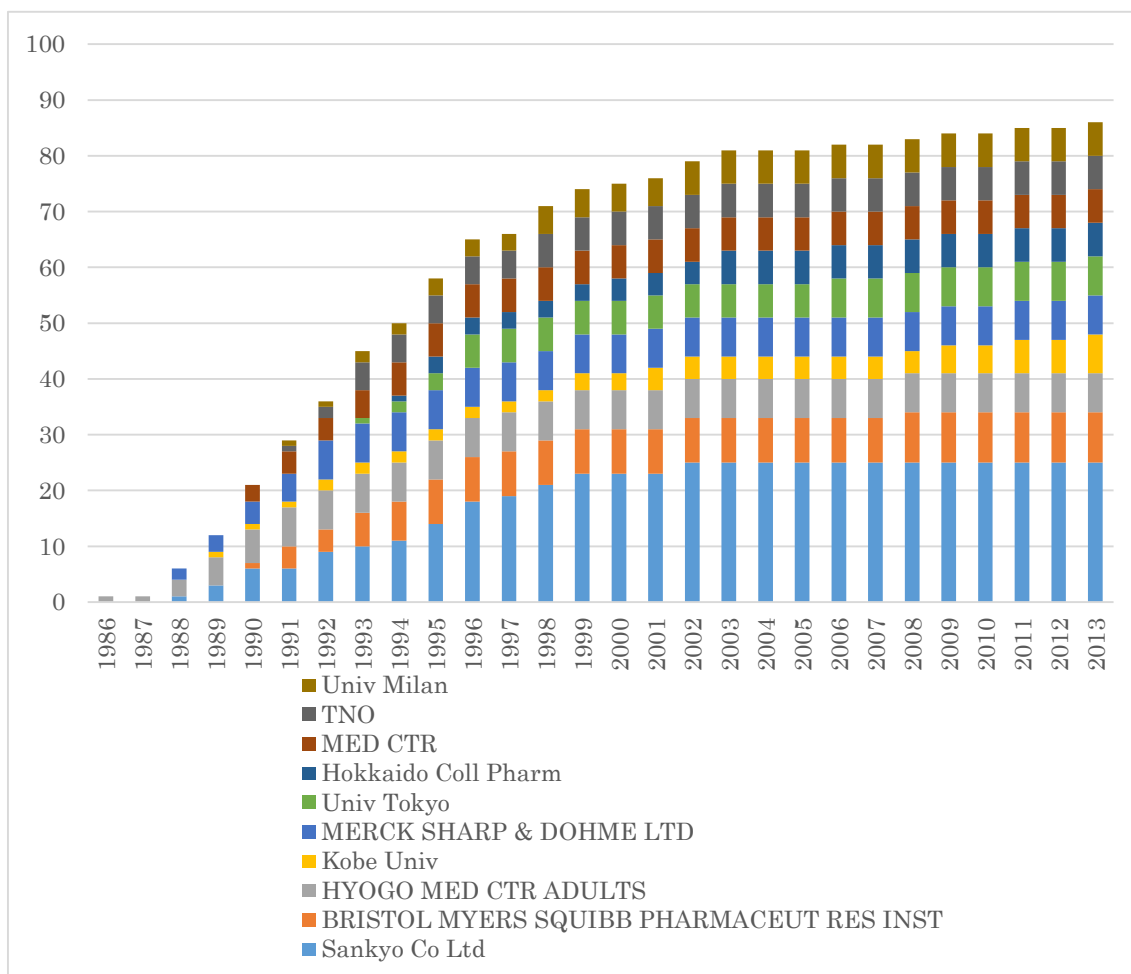
“Pharmacology & Pharmacy”, “Biochemistry & Molecular Biology” などの分野で多く引用されていることが確認できる。また、スタチンの主な対象疾患である心筋梗塞に関連する “Cardiovascular System & Cardiology” 分野での引用数も 55 本と比較的多い。

No	リサーチエリア	論文数
1	Pharmacology & Pharmacy	144
2	Biochemistry & Molecular Biology	61
3	Cardiovascular System & Cardiology	55
4	Chemistry	32
5	Biophysics	24
6	General & Internal Medicine	20
7	Endocrinology & Metabolism	19
8	Biotechnology & Applied Microbiology	18
9	Research & Experimental Medicine	18
10	Toxicology	15
11	Oncology	9
12	Hematology	8
13	Immunology	8
14	Microbiology	8
15	Cell Biology	7
16	Nutrition & Dietetics	5
17	Gastroenterology & Hepatology	4
18	Genetics & Heredity	4
19	Ophthalmology	4
20	Pathology	4
21	Science & Technology - Other Topics	4

22	Food Science & Technology	2
23	Geriatrics & Gerontology	2
24	Life Sciences & Biomedicine - Other Topics	2
25	Medical Laboratory Technology	2

- 主な引用元組織の推移(全期間[累積])

基礎論文を引用する主な組織の引用数の推移を求めた。プラバスタチンの開発を主導していた三共は1980年代後半から90年代前半にかけて、当該基礎論文を積極的に参照していたことが確認できる。一方、メルクも同時期に積極的に当該論文を引用している。両者の引用の伸びは1990年代の中頃より停滞するが、代わって東京大、ミラン大などの研究機関が論文数を増加させている。



参考文献

辻田代史雄 (2000)

「日本で開発された薬剤 高脂血症治療薬メバロチン」, 日本循環器学会専門医誌, 8 (1) : 143-150.

辻田代史雄 (2003)

「世界市場を席卷した "メバロチン" 開発の舞台裏」, Pharm Stage, 3 (1) : 1-10.

山崎 恒義 , 堀江 透

2007. 「5. 高脂血症スタチン-プラバスタチンの場合」『創薬 - 20 の事例にみるその科学と研究開発戦略』, 丸善 : 173-185.

KURODA, M; MATSUMOTO, A; ITAKURA, H; WATANABE, Y; ITO, T; SHIOMI, M; FUKUSHIGE, J; NARA, F; FUKAMI, M; TSUJITA, Y

1992, "Effects of Pravastatin Sodium Alone and In Combination with Cholestyramine on hepatic, intestinal and adrenal low-density-lipoprotein receptors in homozygous Watanabe Hyperlipidemic rabbits", Japanese Journal of Pharmacology, 59 (1) : 65-70.

Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y, Tanzawa K, Arai M, Kaneko I, Tanaka M, Masuda H,

Tarumi C, Watanabe Y, et al.

1986, "CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: tissue-selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species", *Biochim Biophys Acta.*, 877 (1) : 50-60.

i 石神未知, 山添康 (1998) 『チトクローム P450 が関与する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物相互作用』, *PROGRESS IN MEDICINE* 18, 5, pp.972-980.

ii 中谷 矩章 (1988), HMG-CoA reductase inhibitor, *Farumashia* 24(12), pp.1217-1219

iii POPJAK, G; CORNFORTH, JW (1960), "THE BIOSYNTHESIS OF CHOLESTEROL", *ADVANCES IN ENZYMOLOGY AND RELATED SUBJECTS OF BIOCHEMISTRY*, 22, pp.281-335

iv 三共株式会社 (1991), 高脂血症治療薬プラバスタチンの開発、大河内記念生産特賞, pp.8-17.

v 辻田代史雄 (2000), 高脂血症治療薬メバロチン(日本で開発された薬剤), *循環器専門医 : 日本循環器学会専門医誌* 8(1), pp. 143-150

vi 三共百年史編集委員会編 (2002), 『三共百年史』, 三共株式会社

vii 三共百年史編集委員会編 (2002), 『三共百年史』, 三共株式会社

viii Mabuchi, Hiroshi., Haba, Toshihiro., Tatami, Ryozi., Miyamoto, Susumu., Sakai, Yasuyuki., Wakasugi, Takanobu., Watanabe, Akira., Koizumi, Junji., Takeda, Ryoyu (1981) "Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia", *New England Journal of Medicine*, 305, 9, pp.478-482

-
- ix 「新製品の生産体制確立と生産規模の拡張」, 『三共百年史』, p.241.
- x 三共株式会社 (1991), 高脂血症治療薬プラバスタチンの開発、大河内記念生産特賞, pp.8-17.
- xi Nakamura, Kazuo (2004). "A unique cholesterol-lowering agent that no one had ever had before", *Atherosclerosis [Suppl]*, 5, pp.19-20.
- xiii 「HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (高脂血症治療剤) メバロチンの研究開発」, 『三共百年史』, pp.224-229
- xiv 辻田代史雄 (2003), 世界市場を席卷した“メバロチン”開発の舞台裏, *Pharm Stage*, 3, 1, pp.1-10.
- xv 三共株式会社 (1991), 高脂血症治療薬プラバスタチンの開発、大河内記念生産特賞, pp.8-17.
- xvi 辻田代史雄 (2001), 高脂血症治療薬メバロチンの開発(20世紀を代表する創薬)(<特集>21世紀:薬学の時代へ), *Farumashia* 37(1), 20
- xvii 田中實 (2008), "高脂血症治療薬スタチン: プラバスタチンの場合", 創薬 20 の事例にみるその科学と研究開発戦略, 丸善株式会社, pp.173-185.
- xviii 内藤敦 (2000), 微生物変換研究の半世紀, *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 120(10), pp.839-848
- xix 内藤 (2000)
- xx 奥田重信 (1991), 日本薬学会技術賞「プラバスタチンの開発研究」, *ファルマシア*, *Farumashia* 27(5), 459
- xxi 三共株式会社 (1991), 高脂血症治療薬プラバスタチンの開発、大河内記念生産特賞, pp.8-17.
- xxii Shiomi, Masashi, and Ito, Takami (2009), "The Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbit, its characteristics and history of development: A tribute to the late Dr. Yoshio Watanabe", *Atherosclerosis*, 207, 1, pp.1-7.

-
- xxiii 三共株式会社 (1991), 高脂血症治療薬プラバスタチンの開発、大河内記念生産特賞, pp.8-17.
- xxiv Watanabe Y, Ito T, Shiomi M, Tsujita Y, Kuroda M, Arai M, Fukami M, Tamura A. (1988), "Preventive effect of pravastatin sodium, a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on coronary atherosclerosis and xanthoma in WHHL rabbits. ", *Biochim Biophys Acta* 1988; 960: pp.294-302.
- xxv データソース: Web of knowledge, TS (トピック名) = "WHHL rabbit" で検索
- xxvi 黒田正夫 (1994), "107 コレステロール低下剤, メバロチンの開発", 日本生物工学会大会講演要旨集 平成6年度, 8
- xxvii 内藤 (2000)
- xxviii Hosobuchi M., Shioiri T., Ohyama J., Arai M., Iwado S., Yoshikawa H., *Biosci. (1993)Biotech. Biochem.*, 57, 1414-1419
- xxix 内藤 (2000)
- xxx Hosobuchi, M., Fukui, F., Suzuki, T and Yoshikawa H. (1993), "Fuzzy Control in Microbial Production of ML-236B, a Precursor of Pravastatin Sodium", *Journal of Fermentation and Bioengineering*, 76 (6), pp.482-486.
- xxxi Okazaki, T., Enokita H., Miyaoka H., Otani H., Torinaga A. (1989) , *Ann. Rep. Sankyo Res. Lab.*, 41, 123-133
- xxxii Okazaki T., Naito A. (1989) *Ann. Rep. Sankyo Res. Lab.*, 38, 80-89
- xxxiii Hosbuchi M., Kurosawa K, Yoshikawa H, (1993) , *Biotechnol Bioeng.*, 42, pp.815-820.
- xxxiv 内藤 (2000)
- xxxv 「新製品の生産体制確立と生産規模の拡張」, 『三共百年史』, p.241
- xxxvi 中谷矩章, 本間康彦, 玉地寛光, 五島雄一郎 (1988), "抗高脂血症剤 CS-514 の第 I 相臨床試験 第 3 報 - 高脂血症者における二重盲検法による 3 用量群間比較 - ", *臨床医薬*, 4

(2), pp.167-189

xxxvii 被験者にどの試験治療が割付けられたか医師、被験者、スタッフ全員に知られている
試験形式

(<http://www.weblio.jp/content/%E3%82%AA%E3%83%BC%E3%83%97%E3%83%B3%E8%A9%A6%E9%A8%93>, [2014.09.21 閲覧])

xxxviii 効果を判定しようとする薬と偽薬または、対照薬を被検者に無作為に与え、また効
きめを判断する医師にもいずれの薬であるかを伏せて使用させてテストする形式

(<http://www.weblio.jp/content/%E4%BA%8C%E9%87%8D%E7%9B%B2%E6%A4%9C%E6%B3%95>, [2014.09.21 閲覧])

xxxix CS-514 研究会 (1988) “高脂血症に対する CS-514 (Pravastatin) の臨床効果 –
Multiclinic Open Study の成績 -”, 臨床医薬, 4, 3, pp. 409-437.

xl CS-514 研究会 (1988) “高脂血症に対する CS-514 (Pravastatin) の長期投与による臨
床的有用性の検討”, 臨床医薬, 4, 2, pp. 201-227.

xli 五島雄一郎, 山本章, 松沢佑次, 中谷矩章, 秦よし哉, 北徹, 馬淵宏, 横山信治 (1988), “
高脂血症患者に対する pravastatin(CS - 514)の臨床的有用性の検討 単独投与におけるプ
ロブコールを対照とした二重盲検群間比較試験”, 医学のあゆみ, 146 (13), pp.927-955

xlii 「満を持してメバロチンを発売」, 『三共百年史』, pp.331-339

xliii 「満を持してメバロチンを発売 – 世界 10 カ国で大規模臨床試験」, 『三共百年史』,
p.335

xliv 「満を持してメバロチンを発売 – 世界 10 カ国で大規模臨床試験」, 『三共百年史』,
pp.335-336.

xlv 中村治雄, (2009) “MEGA Study (高脂血症に関する一次予防大規模試験)”, 日本老年医
学会雑誌 46(1), 18-21

xlvi Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N,
Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y; MEGA Study Group.

“Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial.”, *Lancet*. 2006 Sep 30;368(9542):1155-63.

xlvi 浜田 知久馬 (2009) ”医療における統計学の役割(<特集>医療の効率化)”, *オペレーションズ・リサーチ：経営の科学* 54(7), 385-389

xlvi 「HMG-CoA 還元酵素阻害剤(高脂血症治療剤) メバロチンの研究開発 – 2 段階発酵法の開発で大量生産が可能に」, 『三共百年史』, p.227

lxix 池川信夫 (2000), 津田恭介先生の研究業績, *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 120(10), 817-824

l 田中實 (2008), "高脂血症治療薬スタチン：プラバスタチンの場合", *創薬 20* の事例にみるその科学と研究開発戦略, 丸善株式会社, pp.173-185.

li The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985,

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/ [2014.08.23 閲覧]

lii Michael S. Brown, Joseph L. Goldstein (2004), “A Tribute to Akira Endo, discoverer of a “Penicillin” for cholesterol”, *Atherosclerosis*, [Suppl] 5: 13-16

liii Brown MS, Faust JR, Goldstain JL, Kaneko I, Endo A (1978) : Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblast incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase, *Journal of Biochemistry*, 253: pp.1121-1128.

liv Yamamoto A, Sudo H, Endo A. (1980), “Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia”, *Atherosclerosis*, 35, pp.259-266.

lv Hiroshi Mabuchi, M.D., Toshihiro Haba, M.D., Ryzo Tatami, M.D., Susumu Miyamoto, M.D., Yasuyuki Sakai, M.D., Takanobu Wakasugi, M.D., Akira Watanabe, M.D., Junji Koizumi, M.D., and Ryoyu Takeda, M.D. (1981), Effects of an Inhibitor of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme a Reductase on Serum Lipoproteins and

Ubiquinone-10 Levels in Patients with Familial Hypercholesterolemia, *New England Journal of Medicine*, 305, pp.478-482

lvi Brown MS, Goldstein JL (1981), “Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors”, *New England Journal of Medicine*, 305, pp.515-517

lvii Tanabe, Kouichi and Takeuchi, Miyako and Ikezaki, Tomoaki and Kitazawa, Hidenori and Toyomoto, Takashi and Nakabayashi, Tomoyuki (2008), “Assessment of Therapeutic Equivalence of Original and Generic Preparations of Pravastatin Sodium (Mevalotin vs. Mevan) : A Retrospective Study”, *Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 34, 4, pp.347—354.

lviii ブリストル・マイヤーズスクイブが発売していたプラバコールの売上高を 1999 年から 2008 年まで合算している。

lix 古田 浩樹, 木村 彰男, 宮高 昌, 石川 欽司 (2002) “HMG-CoA 還元酵素阻害薬の心筋梗塞二次予防効果”, *Medical journal of Kinki University* 27(1), 17-26

lx Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Sprinkle JW, McGovern M, Furberg CD (1992), "Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries: design features of a clinical trial with carotid atherosclerosis outcome.", *Control Clin Trials.*, 13, 6, pp.495-506.

lxi Vagelos, P. Roy (1991) Are Prescription Drug Prices High?, *Science*, 252, pp.1080-1084

lxii (馬淵 1981)

lxiii National Cholesterol Education Program ,
<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atp3xsum.pdf>

lxiv 中村和男氏インタビュー (於: 一橋大学商学研究科リエゾンラボ) [2014 年 7 月 23 日]

lxv Nakamura, Kazuo (2004). “A unique cholesterol-lowering agent that no one had ever had before”, *Atherosclerosis [Suppl]*, 5, pp.19-20.

lxvi Jack Li, Jie., (2009), *Triumph of the Heart, The Story of Statins*, Oxford University

Press

lxvii 医薬品インタビューフォーム HMG-CoA 還元酵素阻害剤 高脂血症治療剤 日本薬局方 シンバスタチン錠 リポバス錠

lxviii 三共株式会社 (1991), 高脂血症治療薬プラバスタチンの開発、大河内記念生産特賞, pp.8-17.

lxix 医薬品インタビューフォーム HMG-CoA 還元酵素阻害剤 高脂血症治療剤 日本薬局方プラバスタチンナトリウム錠 メバロチン錠

lxx Shook, L. Robert (2007), *Miracle Medicines: Seven Lifesaving Drugs and the People who Created them*, Portfolio, Penguin Group.

lxxi 西川浩平 (2014), “事例 III: スタチン系製剤 – フォローオン・イノベーションの役割”, 『プロダクト・イノベーションの経済分析』, 東京大学出版会

lxxii Neuvonen, PJ; Backman, JT; Niemi, M (2008). "Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin." *Clinical Pharmacokinetics* 47 (7), pp.463–474.

lxxiii WATANABE, Y; ITO, T; SAEKI, M; KURODA, M; TANZAWA, K; MOCHIZUKI, M; TSUJITA, Y; ARAI, M (1981) "HYPOLIPIDEMIC EFFECTS OF CS-500 (ML-236B) IN WHHL-RABBIT, A HERITABLE ANIMAL-MODEL FOR HYPERLIPIDEMIA", *ATHEROSCLEROSIS*, 38, 1-2, pp.27-31.

lxxiv BROWN, MS; KOVANEN, PT; GOLDSTEIN, JL (1981) "REGULATION OF PLASMA-CHOLESTEROL BY LIPOPROTEIN RECEPTORS", *Science*, 212, 4495, pp.628-635.

lxxv 医薬品インタビューフォーム HMG-CoA 還元酵素阻害剤 高脂血症治療剤 日本薬局方アルセチン錠 5 アルセチン錠 10